

De la Fonction des Tumeurs Malignes

Étude d'un cas d'hypernéphrome avec aplasie surrénale

THÈSE

*Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine*

PAR

Claire DEBARGE
(de Genève)

Ancienne Interne à l'Hospice de l'Enfance de Lausanne,
Ancienne Interne du service chirurgical de l'Hôpital cantonal de Winterthur,
Ancienne Assistante à l'Institut Pathologique de Genève.

THÈSE N° 1262.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120, PARIS

1928

De la Fonction des Tumeurs Malignes

Étude d'un cas d'hypernéphrome avec aplasie surrénale

THÈSE

*Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine*

PAR

Claire DEBARGE

(de Genève)

Ancienne Interne à l'Hospice de l'Enfance de Lausanne,
Ancienne Interne du service chirurgical de l'Hôpital cantonal de Winterthur,
Ancienne Assistante à l'Institut Pathologique de Genève.

THÈSE N^o 1262.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120, PARIS

1928

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de
M. le Professeur M. Askanazy, autorise l'impression de
la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion
sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 25 juin 1928.

Le Doyen,
Dr M. ROCH.

A MES CHERS PARENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Je suis heureuse d'exprimer ici, au Professeur ASKANAZY, ma profonde reconnaissance, pour l'intérêt qu'il m'a témoigné au cours de mes études, et spécialement pour ses conseils durant l'élaboration de cette thèse. Que le Professeur ROCH et le Docteur BICKEL veuillent bien recevoir le témoignage de ma gratitude, pour leur appui et leur amabilité à me laisser consulter les observations de la *Clinique Médicale*.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
------------------------	---

CHAPITRE PREMIER.

Exposition du cas.	2
----------------------------	---

CHAPITRE II.

Revue rapide de la biologie normale et pathologique des surrénales.	9
---	---

CHAPITRE III.

Discussion du cas.	25
----------------------------	----

CONCLUSIONS	29
-----------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	30
-------------------------	----

De la fonction des tumeurs malignes

ÉTUDE D'UN CAS D'HYPERNÉPHROME AVEC APLASIE SURRÉNALE *

PAR

Claire DEBARGE

INTRODUCTION

Le sujet du présent travail nous a été suggéré par un cas surprenant que nous avons eu l'occasion d'étudier à fond lorsque nous étions assistante à l'Institut Pathologique de Genève : il s'agit d'un homme qui a vécu jusqu'à l'âge de 90 ans presque sans surrénales. A l'autopsie, la grande valeur documentaire du cas s'imposa à notre esprit. La littérature très abondante qu'il nous a fallu lire à ce propos nous a prouvé que, si la connaissance de l'embryogénèse et de l'histo-anatomie des surrénales semble à peu près au point, il n'en est pas de même de leur physiologie et physiopathologie. A tel point que Gley, qui a particulièrement approfondi la question, termine son étude de la surrénale dans son *Traité de physiologie* (édit. de 1925) par ces mots : « Le mécanisme de la fonction surrénale est encore obscur. »

Il faut même constater que, malgré une étude expérimentale systématique, les données affirmées par les physiologistes il y a une dizaine d'années sont battues en brèche, sans qu'un enseignement clair soit venu les remplacer.

En effet, nous nous trouvons dans cette étude en présence d'un très grand nombre d'expériences, d'observations cliniques et anatomiques et d'hypothèses souvent contradictoires. Après avoir erré dans cette documentation fragmentaire et obscure, nous avons tenté d'effectuer une synthèse.

L'exposition complète de notre cas est suivie d'une rapide revue de la biologie de la surrénale et des altérations pathologiques de cet organe que présentait notre malade. Cette revue, qui introduira et éclairera la discussion de notre observation, nous permettra de conclure.

* Travail paru dans le *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, t. XXVI, n° 4.

CHAPITRE PREMIER — EXPOSITION DU CAS

HISTOIRE CLINIQUE. — Nous donnons les renseignements tels qu'ils nous ont été obligeamment communiqués.

Homme de 90 ans, jardinier. Veuf pour la seconde fois.

Antécédents héréditaires : Père et mère morts de vieillesse à 83 ans. La mère était neurasthénique. Trois frères et deux sœurs tous morts, après 70 ans, d'affections inconnues au malade. Une fille du premier mariage morte peu avant son père, de congestion cérébrale. Pas d'autre enfant. Ni tuberculose ni tumeur signalées dans la famille.

Antécédents personnels : Aucune maladie d'enfance. Il fut soigné à partir de 30 ans, 7 ans consécutifs, pour des rhumatismes ; il fit plusieurs cures à Aix-les-Bains. Il aurait eu plusieurs crises de neurasthénie à forme misanthropique durant lesquelles on le surveillait, craignant un suicide. De 1900 à 1904 il souffrit de crampes gastriques fréquentes, rarement reparues depuis. Le malade subit, en 1911, une prostatectomie sus-pubienne effectuée par le Professeur Kummer. La narcose et les suites opératoires furent normales. Nous n'avons pas pu obtenir de diagnostic, mais la tuberculose a été exclue. Il y a 4 ou 5 ans, il fut traité quelques mois pour des abcès au testicule qui guérirent.

A part ces quelques affections il jouit d'une excellente santé. Il a une vigueur étonnante pour son âge. Il présente un tremblement nerveux du corps et des doigts, mis sur le compte de la sénilité.

Affection actuelle : Depuis le mois de juillet 1926, à la suite d'un refroidissement, le malade tousse ; au début de décembre il commence à expectorer. Il est soigné à domicile par le Dr Bouvier qui ordonne tisanes, potion pectorale et ventouses. Le 25 décembre, l'état s'aggravant brusquement — frissons, anguisse et spasmes du larynx, — le malade est envoyé à l'Hôpital Cantonal, dans le service du Professeur Humbert, avec le diagnostic de broncho-pneumonie.

Status d'entrée : Petit homme maigre très dyspnéique, toussant et crachant beaucoup. Blépharoconjonctivite bilatérale avec léger ectropion de la paupière supérieure.

Système pulmonaire : Sonorités et vibrations normales. A l'auscultation ronchi et sibilances audibles sur toute la hauteur du poumon droit, plus nombreux au sommet. Quelques sibilances au sommet gauche.

Système cardio-vasculaire : Puls 104, régulier, faible. La pointe du cœur bat dans le 5^e espace intercostal, ligne mammelonnaire. Pression artérielle 14/7 (mesurée au Vaquez-Laubry à la fin du repas du soir).

Système digestif : Langue rouge framboisée aux bords, très saburrale. Dentition mauvaise : caries avancées. Inappétence ; le malade n'accepte que le liquide. Il accuse une douleur, surtout ressentie à la pression, s'étendant à la moitié sus-ombilicale de l'abdomen, de la rate au foie. La rate n'est pas palpable. Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal, bien que le malade n'ait jamais fait d'excès d'alcool.

Hernie inguinale droite réductible.

Système nerveux : Léger tremblement des doigts. Réflexes tendineux et cutanés normaux. Pupilles égales, en myosis, réagissent bien à la lumière et à l'accommodation. Motilité et sensibilité normales.

Système uro-génital : Miction difficile. Pas de troubles génitaux. Le malade nie toute affection vénérienne.

Durant ses 4 mois 1/2 d'hôpital, le malade s'affaiblit progressivement, tousse et expectore du muco-pus. Subfébrile à son entrée, il est apyrétique à partir du 9^e jour. Le traitement consiste en révulsion pulmonaire et toniques cardiaques. Le malade s'éteint par épuisement, d'une toxi-infection pul-

naire, le 5 mai 1926. On note une incontinence terminale des sphincters de l'obnubilation.

PROCÈS-VERBAL D'AUTOPSIE (A. 292/27, faite 12 heures post mortem).

a) *Habitus extérieur* : Homme de 165 cm, 50 kgrs., cachectique. Rigidité cadavérique moyenne, partout conservée. Pas d'œdèmes. Lividités dorsales. Eschare superficielle de 4 cms. de diamètre, rouge vif à la fosse droite. À part cela, peau intacte, très saine. Nulle part on ne relève de pigmentation cutanée ou muqueuse.

Hernie inguinale indirecte droite renfermant une anse grêle réponible.

Pupilles moyennes, centales, la gauche un peu plus large que la droite. Cornées saines. Léger ectropion des paupières supérieures.

b) *Situs abdominal* : Tissu adipeux de la paroi atrophié, lobulé, jaune pâle. Musculature normale. Sèreuse viscérale très injectée, mais partout lisse et réfringente. Grand épiploon privé de graisse, refoulé derrière les anses grêles collabées. Rate non visible. Elle ne dépasse sur la ligne médiane de trois travers de doigt le bord sterno-costal.

c) *Thorax* : Cartilages costaux et sternum : rien de particulier. Glande mammaire, pas repérée. Thymus absent, remplacé par une masse fibro-adipeuse. Poumons mal rétractés. De la cavité pleurale gauche on retire 200 cc. de liquide rouge, transparent, renfermant des masses gélatineuses. Plevre par places mate, sans dépôt. Plèvre droite : rien de particulier. — *Cœur* : 500 gr. Volume 1 1/2 celui du poing. La pointe est formée par le ventricule gauche. Péricarde et liquide péricardique : rien de particulier. Dilatation ventriculaire surtout prononcée à gauche ; caillots couenneux dans les cavités. Oreillettes vides. Orifice mitral perméable pour deux doigts ; orifice tricuspide élargi (4 doigts). Bords valvulaires indurés sans signes inflammatoires. Trou de bœuf ouvert. Endocarde lisse et réfringent. Fibrose apicale des muscles papillaires. Myocarde rouge sans foyers pathologiques (épaisseur : ventricule gauche 2 cm., ventricule droit 4 mm). Coronaires perméables avec quelques plaques scléreuses sur l'innominate. Orifice et artère pulmonaires normaux. Aorte (péri-mètre 90 mm.) : valvules érodées, mais libres, sans signes inflammatoires. Nombreuses plaques scléreuses épaisses sur la paroi. — *Poumon gauche* : Volume augmenté. Parenchyme œdématié, rempli de sang avec des foyers d'induration nodulaire disséminés dans les deux lobes, plus abondants aux bases. Au niveau de ces foyers qui varient de la taille d'une noix à celle d'un pruneau, le tissu est gris et friable, le tissu intercalaire fortement hyperémié. Bronches et bronchioles à muqueuse hyperémiée avec épais dépôt purulent. Artères : rien de particulier. — *Poumon droit* : Mal rétracté. Les lobes supérieurs et moyens à parenchyme élastique, bien aéré, faiblement œdématié, sans foyer pathologique. Foyers nodulaires d'induration analogues à ceux du poumon gauche, disséminés dans le lobe inférieur. Artères et bronches comme à gauche. Aucun foyer primitif de tuberculose n'est repéré dans le parenchyme pulmonaire soigneusement examiné. Pas d'hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques.

Organes du cou : *Œsophage* : rien de particulier. — *Trachée* : Muqueuse faiblement hyperémiée couverte d'un épais dépôt purulent. — *Thyroïde* : 70 gr. Parenchyme normal, sauf un nodule de la taille et de la forme d'une noisette, blanc-jaunâtre, d'aspect homogène, nettement limité au centre du lobe droit. Il est de consistance plus molle que le tissu ambiant. En outre, un noyau calcifié de la taille d'une noix dans le pôle inférieur du lobe gauche.

d) *Abdomen* : *Rate* : 240 gr. ; 13/8/4 cm. Surface lisse, sauf quelques épaississements blancs fibreux localisés de la capsule. Parenchyme rouge violacé un peu effluent. — *Reins* : Poids des deux reins : 420 gr. *Rein gauche* : 12/4/3 cm. Capsule facilement détachée ; à l'ablation on déchire quelques kystes séreux de la taille d'un pois. Surface finement granulaire rouge violacé. À la coupe : écorce amincie (2 à 3 mm.) ; parenchyme bien développé, réfringent, parsemé de petits kystes séreux. Forte

odeur d'urine altérée. Bassinet et uretère : rien de particulier. Rein droit : 12/4/3 cm. Même status qu'à gauche. Sous la capsule de la face postérieure une masse ovale jaunâtre pâle fait saillie, paraissant doubler le rein. Elle atteint le pôle supérieur et mesure 10/7/3 cm. ; son grand axe est vertical ; sa surface grossièrement lobulée. Cette tumeur nettement limitée du tissu ambiant par une capsule fibreuse, se creuse une loge profonde presque jusqu'au hile, comprimant ainsi le parenchyme rénal en partie détruit dans les 2/3 supérieurs de la face postérieure ; elle adhère fortement au rein sans en pénétrer le tissu. La surface de la coupe horizontale de la tumeur a la forme d'un croissant : rougeâtre d'aspect charnu au pôle supérieur, jaune pâle aréolaire et friable dans les 4/5 inférieurs. Ce croissant encercle dans sa concavité la face postérieure du rein, en partie détruite. La consistance de la tumeur est ferme, sauf en certains points où le tissu est ramolli, en font et grisâtre.

Surrénale gauche : Elle est introuvable au pôle supérieur du rein. Au niveau de la queue du pancréas, dans le tissu rétropéritonéal on isole une masse de 5 cm. 3 cm., d'aspect adipo-granulaire, à centre ramolli, prélevée pour l'examen microscopique. Cette masse pèse 15 mgr. La surrénale droite manque, tant au pôle supérieur du rein qu'à la face inférieure du foie ; elle est cherchée en vain dans l'atmosphère fibreuse ambiante. Les vaisseaux surrénaux, recherchés des deux côtés à leurs points d'émergence possibles, manquent à gauche comme à droite. — La recherche minutieuse de surrénales aberrantes reste infructueuse.

Pancréas : rien de particulier. — *Estomac et intestin* : Forte hyperémie de la muqueuse, par places ecchymotique. En plusieurs segments, œdème intense avec épais dépôt muqueux. Les glandes de Brunner saillent au duodénum. Quelques follicules lymphatiques hyperplasiés à la partie terminale de l'iléon. Une dizaine de diverticules de la taille d'un gros pois, pleins de matières fécales, à la face postérieure du côlon sigmoïde. Pas de ganglion palpable dans le mésentère.

Foie : 1.600 gr. Mesures : 27 20 7 cm. Surface lisse, sans adhérences, brune. A la convexité, on note quelques points blancs de la taille d'une tête d'épingle. A la coupe le parenchyme très hyperémié sans foyers pathologiques. La vésicule biliaire dilatée renferme beaucoup de bile brune noirâtre sans concrétions. Muqueuse imbibée de bile, sinon normale. Voies biliaires perméables.

Organes du bassin : *Rectum* : rien de particulier. Tissu fibreux cicatriciel dense, entre la vessie et le rectum. — *Vessie* : dilatée, renferme de l'urine trouble. Fortes saillies fibreuses, enchevêtrées, soulevant la muqueuse : image d'une vessie à colonne. Muqueuse pâle, peu œdématiée. — *Prostate* et vésicules séminales introuvables, remplacées par un tissu fibreux dense.

Testicules : Pâles, flasques, de taille normale, en position dans les bourses. Pas de foyers pathologiques, sauf deux ou trois cicatrices fibreuses au testicule gauche.

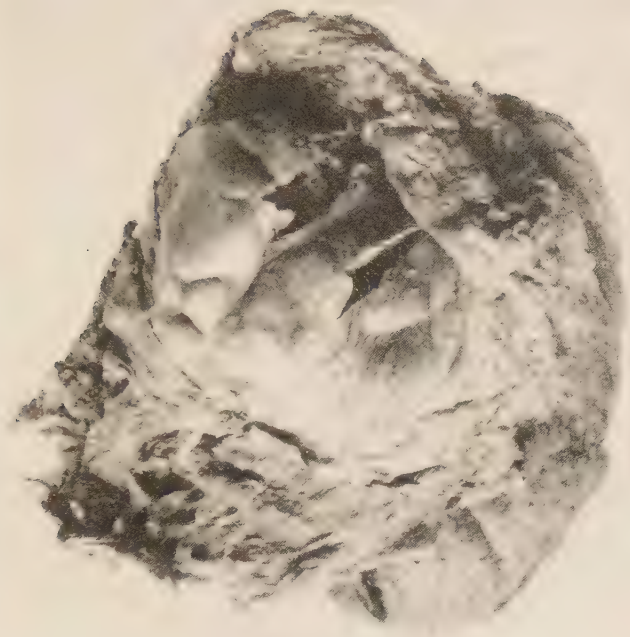
Epididyme gauche : En grande partie détruit, remplacé par une masse caséuse. *Epididyme droit* : normal.

e) *Cavité crânienne* : Calotte symétrique. Sutures effacées. Diploë rare. Dure-mère adhérente en plusieurs points au périoste. Méninges molles blanchâtres, légèrement épaissies. Sinus de la base du crâne vides. Sclérose diffuse des artères de la base du cerveau. Liquide ventriculaire et ventricules rdp. Substance cérébrale des hémisphères hyperémiée sans foyers pathologiques. Etat criblé des noyaux centraux (couches optiques et noyaux lenticulaires), surtout à droite. Protubérance, bulbe et cervelet, rien de particulier. Poids du cerveau : 1.180 gr.

La chaîne sympathique est extirpée avec les paraganglions. Ceux-ci sont atrophiés. Le paraganglion de Zuckerkandl est introuvable à la bifurcation de l'aorte.

Comme nous l'avons dit déjà, aucune surrénale accessoire n'a été trouvée.

L'aorte présente sur toute sa longueur de nombreux épaississements scléreux de l'intima. Par place, bouillie athéromateuse ; ailleurs, ulcérations avec dépôts thrombotiques.



La tumeur recouverte par la capsule rénale, artificiellement fendue (vue postérieure).



A droite, la tumeur sous-capsulaire libérée de sa loge rénale; à gauche, le rein vu postérieurement.

ques. A la partie moyenne de l'aorte thoracique, la face postérieure est soulevée par deux renflements anévrysmaux ampullaires de la grosseur d'une demi-noix, visibles la face externe.

RAPPORT MICROSCOPIQUE.

Cœur : péricarde, myocarde et endocarde, rien de particulier.

Poumon : Tissu pulmonaire très hyperémié. Au niveau des nodules friables, signalés au procès-verbal, on note de l'exsudation fibrineuse avec peu de polynucléaires dans les alvéoles dont l'épithélium desquame par places. Œdème dans le tissu interalvéolaire.

Œsophage : rien de particulier.

Trachée : inflammation aiguë.

Thyroïde : voir fin du protocole, à la suite de l'examen microscopique de la tumeur du sein.

Reins (gauche et droit) : augmentation du tissu fibreux de l'écorce, surtout autour des artérioles. Tubuli contorti par places atrophiés avec fibrose ambiante ; par places dilatés. A la limite cortico-médullaire, petits kystes vides correspondant à des portions de tubes urinaires isolés de leur voie d'excrétion et dilatés. Au rein droit, une lame fibreuse nette sépare le rein de la tumeur ; on y voit des glomérules aplatis. La nature histologique de cette lame fibreuse fait penser davantage à une condensation par compression qu'à un clivage de la capsule propre du rein. Cette impression est confirmée par l'examen des coupes microscopiques des pôles de la tumeur où l'on voit la capsule normale passer *in toto* sur la face postérieure de la masse néoplasique. Ainsi la tumeur est bien sous-et non intra-capsulaire. Pour plus de clarté, nous réservons, pour la fin de ce rapport, l'étude microscopique de la tumeur, de sa métastase et de la masse fibrogranulaire de la région surrénale gauche.

Pancréas : rien de particulier.

Foie : Acini de configuration normale avec légère stase centro-lobulaire. Cellules épithéliales non modifiées ; vaisseaux gorgés de sang. Dans les espaces de Kiernan : canalicules biliaires augmentés de nombre, par places dilatés, formant des microkystes à contenu granulaire. Ce sont des microkystes analogues qui font les saillies punctiformes signalées à la convexité du foie.

Epididyme et testicule droit : rien de particulier. Cicatrices fibreuses non tuberculeuses du testicule gauche. Rares canalicules épithéliaux dans le tissu fibreux de la région testiculaire. *Epididyme gauche* : Quelques canalicules au sein d'une masse caséuse à la périphérie de laquelle on voit de nombreuses cellules géantes de Langhans et quelques tubercules typiques.

Paraganglions sympathiques : Sur les coupes en série effectuées pour les 4 ganglions examinés, on constate des cellules ganglionnaires avec granulations pigmentaires caractéristiques (colorées en bleu par l'hématoxyline). Pas une unique cellule chromaffine a été observée, malgré la coloration au bichromate de potassium.

Aorte : Lésions d'artériosclérose et d'athérome banales. En un point de la paroi, infiltrées lymphocytaires dans la média (aortite localisée).

EXAMEN MICROSCOPIQUE DE LA TUMEUR RÉTRORÉNALE DROITE.

Cet examen est pratiqué sur des coupes prélevées en des points si proches de toute la tumeur est passée en revue.

De même que pour les organes nous avons utilisé les colorations à l'hématoxyline-éosine, au scharlach pour la graisse, au violet de méthyle pour la substance amyloïde. En outre, la réaction au carmin de Best colorant le gly-

cogène en rouge et celle au bichromate de potassium (liquide de Mulle) mettant en évidence les granulations chromaffines en brun verdâtre ont été effectuées. Voici, en résumé, le résultat de l'étude microscopique : il faut distinguer 4 séries de coupes.

Série A : celles des parties fermes, aréolaires et jaunes ; *série B* : celles des parties ramollies, grises ; *série C* : celles du tissu péritumoral postérieur avec la capsule rénale ; *série D* : celles de la partie antérieure de la tumeur, tissu de démarcation avec le rein.

Série A : Un stroma purement capillaire sépare des cellules épithéliales groupées en trainées, solides dans la règle, ménageant parfois des fentes ou pseudo-lumières. Les cellules constituant les trainées sont de grosses cellules cubiques ou polygonales à nombreuses vacuoles. Leur protoplasma clair écumeux après passage dans l'alcool, prend fortement les colorants des graisses. Sur certaines coupes le carmin de Best décèle quelques rares gouttelettes intracellulaires de glycogène. En quelques points, entre les cellules épithéliales et l'endothélium capillaire, on distingue une mince couche de tissu fibreux, coloré en rouge par l'éosine, mais presque partout leur contact est intime. L'aspect du tissu est exactement celui de la zone fasciculaire du cortex surrénal.

Série B : Dans certaines zones de nécrose complète, on ne distingue qu'une masse amorphe peu colorable avec une poussière chromaffine, et par places un vaisseau entouré d'un manchon de cellules épithéliales, encore conservées ; parfois un vaisseau thrombosé. En d'autres points, entre les trabécules mortifiées, on reconnaît quelques lames conjonctives renfermant de petits vaisseaux thrombosés. A la périphérie de ces foyers ramollis, la nécrose est moins avancée. Dans la même bouillie amorphe que sur les premières coupes de cette série, on note quelques flots arrondis, de taille variable, formés de cellules épithéliales parenchymateuses identiques à celles décrites dans la série A. Notons en un point la présence d'une masse hémorragique avec thrombose vasculaire et nécrose ambiante.

Série C : Dans le tissu adipeux externe à la capsule rénale, recouvrant la face postérieure de la tumeur, on note quelques amas lymphocytaires pauvres en cellules plasmiques. A la capsule elle-même on distingue 3 couches qui sont, de dehors en dedans :

1° La capsule fibreuse normale ; 2° une zone fibreuse sclérosée ; 3° une zone fibreuse flasque, riche en vaisseaux. A la face interne de cette dernière zone se trouve le tissu tumoral décrit à la série A des coupes. Aux pôles supérieur et inférieur de la tumeur, la capsule fibreuse normale se confond avec la capsule de revêtement du rein. La tumeur est bien sous-capsulaire.

Série D : Dans un tissu conjonctif fibreux, très pauvre en cellules (tissu condensé), on note quelques glomérules rénaux atrophiés. Cette lame fibreuse, épaisse de quelques dizaines de microns, est doublée du côté de la tumeur par un stroma riche en capillaires, veines et veinules, dans lequel sont des flots de parenchyme, soit d'aspect cortico-surrénal bien conservé, soit en voie de nécrose avec noyaux en caryorexisme. En un point, des granulations d'hémossidérine et d'hématoidine, reliquats d'une ancienne hémorragie.

Sur les coupes des séries A, B, C et D la recherche du glycogène reste négative.

La coloration au dichromate de potassium effectuée sur un grand nombre de coupes des 4 séries ne met en évidence aucune granulation brune caractéristique des cellules chromaffines.

Le violet de méthyle ne décèle nulle part de substance amyloïde.

MICROSCOPIE DU NOYAU THYROÏDIEN.

Le noyau signalé dans le lobe droit de la thyroïde est examiné sur un grand nombre de coupes colorées par les mêmes méthodes que la tumeur rénale.

Il est constitué par des amas épithéliaux de cellules claires, riches en graisse, logées dans les mailles d'un stroma capillaire et veineux. L'aspect est celui des coupes de la série A de la tumeur, sauf que les cellules sont groupées en amas ronds et non en traînées. Il n'y a nulle part de lumière glandulaire. La limite entre le tissu néoplasique et le tissu thyroïdien ambiant n'est pas nette. Celui-ci présente les caractères histochimiques du goître colloïde, c'est-à-dire des follicules de taille variable, pleins de sécrétion acidophile. Quelques follicules sont inclus dans le stroma thyroïdien. Les veines et veinules de la glande pénètrent la tumeur.

EXAMEN MICROSCOPIQUE DE LA MASSE ADIPO-GRANULAIRE PRÉLEVÉE DANS LE TISSU RÉTROPÉRITONÉAL ENTRE LE PÔLE SUPÉRIEUR DU REIN GAUCHE ET LA QUEUE DU PANCRÉAS.

Division de la masse en 5 morceaux enrobés en celloïdine. Les 5 blocs sont coupés en série et les coupes colorées sur lames à l'hématoxyline-éosine, aux réactions du tissu chromaffine, au carmin de Best, et par la méthode de Bielschowsky pour les fibres nerveuses.

Bloc 1 : Ganglion lymphatique dont les sinus sont en partie occupés par du tissu fibreux néoformé. Flots fibreux et trabécules hyalines épars. Dans une veine, thrombus récent renfermant des plaquettes et beaucoup de globules blancs. Lymphadénite chronique avec lymphothrombophlébite récente.

Bloc 2 : Amas de 8 petits ganglions lymphatiques dont l'un montre les signes d'une lymphadénite aiguë : dilatation des sinus, polynucléaires et fibrine dans les lymphatiques. Les autres présentent les différents stades d'une tuberculose ganglionnaire : tubercules miliaires, cellules géantes, calcification et trabécules hyalines.

Sur une série de coupes on voit du tissu sympathique : cellules nerveuses ganglionnaires à pigment bien coloré (en bleu par l'hématoxyline) et tronçons de fibres nerveuses sans gaines de myéline. Il s'agit du pôle supérieur du ganglion semi-lunaire avec des tronçons de fibres splanchniques.

Bloc 3 : les coupes sont à grouper en deux séries : *série a :* dans du tissu adipeux hyperémisé, vasculo-nerveux et fibreux, on voit des flots comme de petits grains de poivre, formés de cellules cortico-surrénales caractérisées par leur petit noyau rond, basophile, et leur protoplasma éosinophile. Elles sont groupées en amas ronds (aspect de la zone glomérulaire) ou allongés (aspect fasciculaire) dans un stroma vasculaire plus ou moins développé. Les cellules du centre sont plus riches en vacuoles graisseuses que celles de la périphérie. Quelques-uns de ces flots ont l'aspect typique du cortex, mais

dans la majorité une véritable cirrhose dissocée et supprimée en bonne partie le parenchyme. Dans le tissu fibreux on note quelques amas lymphocytaires : — *série b* : le tissu fibreux entre les îlots cortico-surrénaux est beaucoup plus abondant et renferme, outre les lymphocytes sus-mentionnés, des amas caséux sans structure ni noyaux. Ces masses caséuses, véritables nécroses, renferment parfois des cristaux de cholestérine au sein de granulations et sont souvent entourées d'une capsule fibreuse, pauvre en cellules, infiltrée de lymphocytes, où l'on constate de rares cellules géantes. Par places un tubercule en voie de métamorphose fibreuse. Ainsi les lésions tuberculeuses voisinent avec les îlots parenchymateux très réduits. Notons enfin la constatation d'îlots plus volumineux de cellules épithéliales donnant l'image d'une hyperplasie circonscrite : à leur périphérie les cellules sont plus grandes et plus allongées, mais leur noyau n'a pas changé. Le plus grand de ces amas, véritables microadénomes, mesure 2 mm. / 1 mm.

Bloc 4 : Bon nombre de coupes semblables à celles du bloc précédent, la richesse en îlots surrénaux glomérulo-fasciculaires variant en raison inverse du degré de la cirrhose et de la caséification. Mais on constate des faits nouveaux : 1^o toute une série de coupes à grands îlots 1.8 mm. 1 mm. de cellules corticales hyperplasiées. Plusieurs de ces cellules présentent des images de mitoses multiples de 3 à 5 noyaux. Quelques cellules, très hypertrophiées, sont pleines de gouttelettes graisseuses. 2^o En certains points on reconnaît la structure réticulaire avec pigment de lipofuchsine intracellulaire. Les noyaux cellulaires manquent ou sont à peine colorés. On note la présence de cellules migratrices à noyaux étirés, et quelquefois de petites fentes minces pleines de masses granulaires d'où il semble que la médullaire a disparu : car c'est toujours à la limite réticulo-médullaire que débute l'autolyse. Nulle part de cellule chromaffine, mais sur 5 coupes, voisinant avec les cellules à lipofuchsine, quelques sympathogonies. Elles se distinguent des lymphocytes par leur noyau moins rond. Leur proximité du tissu réticulaire et l'absence d'infiltration lymphocytaire du tissu ambiant rend leur identité certaine. 3^o On note l'existence d'îlots parenchymateux où les 3 zones corticales sont représentées : glomérulaire, fasciculaire et réticulaire pigmentée avec quelques sympathogonies pénétrant jusqu'à la fasciculaire. Ce sont des sortes de micro-surrénales accessoires où ne manquent que les éléments chromaffines.

Bloc 5 : Sur la majorité des coupes, même alternance des îlots parenchymateux avec le tissu fibreux, adipeux hyperémié et tuberculeux. Ce dernier est nettement prédominant. C'est seulement en un point de ce bloc, sur quelques coupes, qu'on note des signes d'activité tuberculeuse : autour d'une masse caséuse de la taille d'une lentille, zone lymphocytaire avec cellules géantes et épithéloïdes. Sur quelques coupes on note des filets sympathiques (caractérisés par le seul cylindre-axe) et des cellules ganglionnaires dans du tissu adipeux atrophié. Egalement quelques artères dont la lumière est oblitérée par la prolifération de l'intima (endarterite oblitérante).

Sur les 5 blocs, la réaction chromaffine, la recherche du glycogène et la réaction au violet de méthyle pour la substance amyloïde sont restées négatives. Les méthodes physiologiques et macrochimiques pour déceler l'adré-

naline n'ont pu être exécutées. Nos regrets sont supprimés du fait que les physiologistes affirment la destruction de l'hormone peu d'heures après la mort. Les Professeurs Gley et Battelli, auxquels nous avons posé la question, nous certifient que lors de l'autopsie (12 heures *post mortem*) elle n'existait très probablement plus.

DIAGNOSTIC ANATOMIQUE.

Agénésie de la surrénale droite à sa place normale. Restes microscopiques atteints de tuberculose fibro-caséuse de la surrénale gauche, hypoplasie et déplacée. Quelques tubercules dans un ganglion rétropéritonéal gauche. Tuberculose caséuse de l'épididyme gauche. Hypernéphrome cortical sous la capsule du rein droit, avec nodule métastatique dans un noyau goitreux de la thyroïde. Petits kystes séreux hépatiques et rénaux. Néphro-écirrhose artérioloscélrotique. Gros foie par stase. Périsplénite fibreuse, rate infectieuse. Hernie inguinale indirecte droite. Diverticules du sigmoïde. Vessie à colonnes. Broncho-pneumonie bilatérale terminale. Pleurésie hémorragique. Trachéo-bronchite et bronchiolite purulente. Hypertrophie et dilatation du cœur : stase générale. Artérioscélrose généralisée (surtout prononcée au cœur, rein et cerveau). Aorte scléreuse, par places athéromateuse avec ulcères et petits anévrysmes sacciformes. Etat criblé des noyaux centraux. Pachy- et leptoméningite fibreuses.

Nous nous trouvons donc en présence du cas paradoxal d'un homme ayant vécu jusqu'à l'âge de 90 ans sans troubles d'insuffisance surrénale, et chez lequel l'autopsie révèle l'agénésie unilatérale et un reliquat infinitésimal, atteint de tuberculose de l'autre glande. D'autre part, ce malade présente un hypernéphrome cortical malin.

Deux questions surgissent :

1^{re} La vie est-elle possible sans troubles en l'absence quasi totale de surrénales ?

2^{re} Les tumeurs malignes peuvent-elles assumer une vicariance fonctionnelle, c'est-à-dire l'hypernéphrome aurait-il, chez ce malade, suppléé à la surrénale déficiente ?

Pour répondre à ces questions, il nous faut faire une rapide revue de la biologie et de quelques altérations pathologiques de la glande surrénale.

CHAPITRE II. — REVUE RAPIDE DE LA BIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE DES SURRÉNALES

Nous nous bornons à un résumé du résultat de nos recherches, nous réservant d'exposer ailleurs les faits qui ont servi de base à nos affirmations.

Une notion qui clarifie beaucoup l'étude des capsules surrénales sans la fausser est celle du dualisme, tant génétique que morphologique, fonctionnel et pathologique, de ses parties constituantes : corticale et médullaire. Ce dualisme est affirmé par nombre d'auteurs.

Biologie surrénale normale.

Embryologie.

Les théories génétiques énoncées sont aussi nombreuses que variées.

Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, les embryologistes admettaient tous la genèse unique de la surrénale, c'est-à-dire à partir d'un seul feuillet embryonnaire, que ce fût le mésoderme, l'épithélium coelomique (que les savants distinguaient alors du reste du mésoderme sous le nom de mésothélium) ou les canaux excréteurs (pronéphros ou mésonephros). Mais les différentes théories « unicistes » cèdent le pas dès le début de ce siècle aux théories « dualistes » dont celle émise par Wiesel en 1901 est actuellement encore classique.

Selon Wiesel, l'écorce dérive du mésoderme par une ébauche de l'épithélium coelomique ; la médullaire provient du cordon limitrophe sympathique ectodermique.

L'ébauche mésothéliale coelomique, parallèle à l'axe du corps, est commune à la glande interstitielle génitale et au cortex surrénal, celui-ci dérivant de la partie antérieure de l'ébauche. La connaissance de ce substratum génito-cortical commun est importante pour la compréhension de certaines anomalies soulignant cette relation interglandulaire. L'ébauche corticale n'a, par contre, qu'un rapport de voisinage avec le mésonephros situé en dehors.

Les bourgeons issus de cette ébauche se condensent en une masse, à la face ventro-latérale de l'aorte dans la région lombaire, qui constituera la corticale surrénale. Parfois un bourgeon s'isole dans le tissu rétropéritonéal : c'est là une des genèses possibles des surrénales aberrantes ou accessoires qui sont alors purement corticales. Les éléments cellulaires émigrés du cordon sympathique, groupés en ganglion juxta-capsulaire (1) à la face interne de l'amas cortical, pénètrent vers la 5^e semaine, selon Biedl, entre les travées de cellules corticales qu'ils dissocient (2). Au 3^e mois intra-utérin l'organe a sa topographie définitive, la capsule s'opposant à toute pénétration ; à l'intérieur l'écorce subit des remaniements morphologiques et chimiques. Ce n'est qu'à la puberté que la médullaire est complètement concentrée. Les cellules issues du cordon sympathique, dites sympathogonies, évolueraient selon Poll vers deux types cellulaires : les sympathoblaste, engendrant la cellule nerveuse sympathique, et le phaeochromoblaste, future cellule chromaffine. Cette théorie, admise par la majorité, est bien hypothétique, aucun observateur n'ayant saisi le stade intermédiaire entre la sympathogonie, cellule à

(1) Le reliquat, uniquement nerveux, du ganglion juxta-capsulaire constitue le plexus cœliaque. Les amas cellulaires décrits par Kohn et d'autres sous le nom de paraganglions le long de la chaîne sympathique ont une genèse et une morphologie identiques à la médullaire surrénale.

(2) A ce stade de la migration des éléments chromaffines, une particule tissulaire peut également se séparer de l'ensemble et donner naissance à une surrénale aberrée. Celle-ci peut exceptionnellement être complète (médullo-corticale), comme celles qui proviennent de l'isolement d'un fragment de l'organe adulte par une bride fibreuse inflammatoire.

gros noyau et minime auréole protoplasmique, et la cellule chromaffine, à protoplasme abondant et granuleux.

Conformément à la théorie de Wiesel, l'opinion unanime jusqu'en 1914 admettait que la médullaire dérive, comme les paraganglions, du cordon limitrophe sympathique, donc une origine strictement ectodermique. Mais, en 1914, N. Goormaghtigh, à la suite de l'étude approfondie des tout premiers stades de nombreux embryons d'oiseaux et de mammifères, affirme l'origine double de la médullaire : les cellules chromaffines issues d'ébauches mésodermiques provertébrales ; les cellules ganglionnaires (communes à la médullaire surrénale, aux paraganglions et ganglions sympathiques) issues du cordon sympathique, donc ectodermiques.

Les faits énoncés par Goormaghtigh n'ont été confirmés que par Bruni (1916) ; mais la constatation par Alezais et Peyron de tumeurs sarcomateuses des paraganglions et de la médullaire surrénale semble confirmer leur origine au moins partiellement mésodermique. Il ne faut cependant pas oublier que par sarcome on entend bien des tumeurs d'origine discutable.

Physiologie.

L'utilité fonctionnelle des surrénales pour l'organisme a été déduite d'études très nombreuses sur les effets : *A*, de l'ablation ; *B*) de la greffe ; *C* de l'opothérapie ; *D*, des constatations morphologiques et microchimiques.

A. Ablation ou surrénalectomie. — Le dogme de la valeur vitale des surrénales a été établi à la suite de nombreuses ablations glandulaires par Brown-Séquard en 1855, puis par d'innombrables expérimentateurs. La quantité de tissu surrénal nécessaire au fonctionnement normal a été évaluée par Langlois à 1-11 du poids total (chien, lapin) ; par Biedl à 1-8 (chat, chien, lapin). La durée de la survie varie avec l'espèce animale, l'état physiologique, le procédé opératoire et la saison. En 1927, Corey évalue la survie maximale à 60 heures pour la surrénalectomie double à 7 jours d'intervalle.

Ces dernières années, les recherches ont porté sur la valeur respective de la corticale et de la médullaire quant à leur importance vitale et aux symptômes dus à leur déficience. Longtemps l'opinion régnante attribuait la mort à la déficience médullaire. Mais à plusieurs reprises il fut démontré que l'ablation chirurgicale de toute la médullaire est compatible avec la vie, même en l'absence des paraganglions (expériences de Houssay et Lewis en 1923). Les cas expérimentaux de cette nature sont rares, mais ils suffisent à ruiner l'affirmation d'il y a une dizaine d'années que l'adrénaline est indispensable à la vie. D'ailleurs l'administration de l'hormone médullaire après ablation glandulaire totale n'amende pas les symptômes. Par contre, des expériences variées prouvent qu'une portion de corticale (évaluée par Biedl à 1/5 du cortex d'une surrénale) est indispensable à la fonction normale. Wislocki et Crowe le démontrent en 1921, en précédant à l'ablation d'une surrénale et des 1/5 de l'autre. En plaçant des tubes radio-actifs dans le reliquat cortical, ils observent une survie de 1 à 32 jours, l'exitus coïncidant avec la destruction du dernier fragment. Ces expériences confirment celles de Houssay et Lewis ; de Bornstein, Lacassagne, Antoine et Samsonow en 1923 ; de Elman et Rothman en 1924 et sont confirmées par Zwemer en 1927.

La mort par surrenalectomie est précédée de symptômes constants attribuables à la déficience glandulaire. Nous ne faisons que les énumérer, nous réservant d'entrer ailleurs dans les détails. Ce sont : l'anorexie, l'hypotension, l'asthénie, la myasthénie et l'apathie, l'amaigrissement, les troubles nerveux sensitivo-moteurs (1) et les modifications psychiques, l'hypothermie, la pigmentation, le trouble du métabolisme et quelques modifications des organes internes.

La mort a été imputée par Stewart et Swingle à la toxicité du sang (acidité accrue et hypoglycémie). En effet, la survie est prolongée de 12 à 34 jours par des infusions quotidiennes ou des saignées. Ce serait là un argument en faveur de la fonction désintoxicante de la surrénale.

B) *Grefte*. — Elle a été peu pratiquée, que ce soit à titre expérimental ou dans un but thérapeutique (insuffisance surrénale, anémie pernicieuse).

Des autogreffes pratiquées par divers savants (Poll, Cristiani, von Haerberer et Stoerk, Sundberg, etc.) il ressort que la réussite est notée dans 40 à 50 % des cas. Après une phase de nécrose du greffon, la corticale se régénère : la nécrose de la médullaire est le plus souvent définitive. Malgré cela la réussite fonctionnelle de la greffe est toujours signalée en cas de reprise anatomique, réussite fonctionnelle prouvée par l'absence des symptômes de déficience glandulaire après l'ablation de la surrénale restante. Il semble donc que le cortex seul puisse assurer la fonction de toute la glande et que ce soit à cette couche qu'appartienne la valeur vitale reconnue à la surrénale.

C) *Opothérapie*. — I. *Opothérapie médullaire* : elle est d'un usage courant. A l'emploi purement expérimental est bientôt venu s'ajouter l'utilisation thérapeutique. A la suite des expériences d'Oliver et Schafer les essais avec l'extrait médullaire, reconnu comme actif, supplantèrent l'organothérapie. Depuis qu'en 1909 Takamine et Aldrich isolèrent sous forme cristalline pure l'hormone corticale dénommée adrénaline, c'est avec elle presque exclusivement que les recherches sont faites.

L'adrénaline ($C^8H^{13}NO^3$) est un chromogène à formule voisine de celle de la tyrosine. La forme lévogyre du produit, obtenu synthétiquement par Stolz, a identiquement les propriétés de l'adrénaline naturelle.

Battelli évalue à 1 ‰ la teneur de la surrénale en principe actif. Celui-ci fut en outre décelé dans le sang de la veine surrénale, les paraganglions et, par quelques expérimentateurs, dans la grande circulation. Cependant, même en cas d'hyperadrénalinémie, les doses sont infinitésimales (taux moyen 1 : 1.000.000).

Les effets obtenus avec l'adrénaline sont les mêmes que ceux dus à l'extrait glandulaire. Ils varient beaucoup selon la sensibilité individuelle et la voie d'introduction ; mais, comme pour toute hormone, et davantage que pour les autres, le seuil d'intoxication est très vite atteint et les doses minimales sont actives.

1° Par *voie intraveineuse*, l'action est maximale et fugace (l'alcaloïde étant

(1) Henry Fischer, considérant la surrénale comme une des composantes du système physiologique du tonus musculaire participant aux crampes, préconise en 1921 la surrenalectomie unilatérale dans l'épilepsie. Bruning, qui l'a pratiquée, est partisan de cette thérapeutique surtout dans l'épilepsie congénitale quand les crampes occupent le premier rang.

rapidement détruit) ; elle porte principalement sur les systèmes neuro-musculaire et neuro-glandulaire. Ainsi l'effet électif cardio-vasculaire est une manifestation de l'action neuro-musculaire. L'expérience a établi qu'outre la sensibilité individuelle très variable sous la dépendance partielle du tonus vago-sympathique, l'effet diffère selon la dose injectée. Il faudrait distinguer avec Danielopolu et Carniol 3 phases successives : à doses minimes (0,00025) : action vagotrope manifestée par la bradycardie et l'hypotension ; à doses moyennes et fortes (0,00025 à 0,003) : après une courte phase amphotrope la prédominance sympathique s'établit avec hypertension et tachycardie ; à doses massives (au delà de 0,003) : apparition d'un réflexe dépresseur qui excite le vague.

L'effet thérapeutique est celui qu'on obtient à doses moyennes ; il sera seul considéré ici. L'hypertension maximale, par vaso-constriction périphérique dans le territoire du splanchnique surtout, et l'hypotension minimale, par dilatation passive des vaisseaux profonds, sont constantes. L'hypertension immédiate (sauf chez les vagotropes) dure quelques minutes ; elle est suivie d'une courte phase d'hypotension. L'action inotrope et chronotrope sur le cœur, manifestée par la tachycardie, partiellement causée de l'hypertension, est toujours nette. L'accélération du rythme parfois très notable est précédée d'une phase bradycardique qui passe souvent inaperçue. Les réactions cardio-vasculaires persistent, parfois même plus vives après la section des nerfs vagues et splanchniques ; seule la courte phase de bradycardie est abolie. Celle-ci serait due à l'excitation centrale du vague, alors que les autres effets sont attribués à l'excitation des terminaisons sympathiques au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires et cardiaques et des ganglions sympathiques du cœur.

L'appareil neuro-musculaire de tous les systèmes réagit de façon synergique à l'excitation sympathique, que l'effet de ce nerf soit inhibiteur ou stimulant. Ainsi les expérimentateurs notent : le relâchement du tractus digestif avec contraction des sphincters ; la contraction évacuatrice du système génital et de la dilatation vésicale ; la mydriase (1) ; le ralentissement de la respiration avec relâchement des fibres lisses des bronchioles.

Le tissu musculaire strié est également tonifié, la fatigue est très diminuée, et la capacité de travail doublée selon les examens ergographiques de Gruber. Le travail musculaire s'accompagne toujours d'hyperadrénalinémie.

Par voie endoveineuse, l'adrénaline agit également sur le système neuro-glandulaire dans le sens d'une sympathicotomie : les sécrétions sont accrues, sauf l'urine qui diminue (2) et la sécrétion mammaire qui n'est pas influencée. Rappelons le fait expérimental signalé par Josué, confirmé par Erb, Huchard et Ziegler, de lésions dégénératives des parois artérielles avec calcification secondaire et parfois effacement de la lumière par prolifération conjonctive de la média et de l'intima à la suite d'injections intravasculaires répétées d'adrénaline.

2° L'opothérapie par *voie sous-cutanée ou intramusculaire* a des effets tout

(1) Cette réaction, constante et toujours prononcée, sert à évaluer le tonus du sympathique (épreuve de Loewy) et à déceler et doser l'adrénaline (méthode de Meitzer-Ehrmann).

(2) Par injection sous-cutanée ou intramusculaire la sécrétion urinaire est accrue.

différents, sans doute par suite de la resorption plus lente. L'action plus durable, de nature tissulaire intime, consiste en l'accroissement du métabolisme basal et la réaction organique de quelques systèmes.

L'augmentation du métabolisme, manifestée par l'hyperthermie et l'élévation du quotient respiratoire, porte surtout sur les hydrates de carbone. L'hyperglycémie est constante, la glycosurie fréquente. La cause de cette surproduction de sucre a été clairement établie : la glycogénolyse hépatique augmente, la sécrétion interne du pancréas est inhibée et la perméabilité au sucre des tissus périphériques diminue (Weichmann). Le métabolisme des graisses et des protéines augmente.

Le chimisme minéral est peu influencé : le potassium du sang diminue, le sodium augmente, l'élimination rénale du NaCl diminue. L'azote et la créatinine augmentent et la créatine apparaît dans l'urine.

L'effet favorable exercé par l'adrénaline sur l'ossification, utilisé dans le rachitisme (voir statistique de Lehnedt et Weinberg) et l'ostéomalacie, est attribuable au métabolisme calcaïque plus intense. L'os n'est pas le seul tissu qui réagisse. Le tissu conjonctif est stimulé, d'où croissance accrue et effet sclérogène (noté aux vaisseaux surtout). En outre, la contraction des fibres lisses de la rate (phénomène splénique : soit la réduction d'1/3 du volume) et des ganglions lymphatiques provoque de la lymphocytose et de la polycythémie durant 1/2 heure qui suit l'injection : réaction juste succède de la leucocytose neutrophile et de l'oligocytémie (formule biphasique de Frey). Dans la moelle osseuse, on trouve beaucoup de formes jeunes nucléées (normoblastes et mégacaryocytes).

3^e Par *voie intrine*, l'effet est presque nul par suite de la resorption minime et de la destruction rapide.

Tous les effets de l'apothérapie médullaire sont conformes à ceux de l'excitation du sympathique, leur persistance, après section et paralysie des splanchniques, prouve que l'action est périphérique. La déduction logique qu'en tirent les chercheurs est que l'adrénalinémie physiologique maintient le tonus sympathique. Quelques auteurs, tenant compte du taux minime de l'adrénaline sanguine (1/1000000) dont l'effet devrait être vagotrope, émettent l'idée que l'action s'exerce localement sur les terminaisons splanchniques de la médullaire. Gley et Quinquaud, à la suite de quelques expériences troublantes, nient l'adrénalinémie physiologique, l'action sur le sympathique ne se produisant qu'en cas d'hypersecretion. D'ailleurs Gley va jusqu'à nier à l'adrénaline toute valeur hormonale, elle ne serait qu'un produit d'excrétion. Ces affirmations n'ont pas été confirmées, mais au contraire battues en brèche sur base expérimentale par plusieurs Stewart et Rogoff; Houssay et Molinelli; Tournade et Chabrol).

II. *Opothérapie corticale* : Depuis quelques années, les expériences de surrénalectomie partielle et de greffe semblent démontrer que la fonction vitale de la surrénale appartient au cortex, les efforts des chercheurs tentèrent d'isoler une hormone corticale. Nous sommes actuellement dans cette période de recherches. Quelques corps chimiquement purs ont été extraits : tels : la *choline* par Lehman en 1907, le lipide signalé par Iscovesco en 1913, la *condénine* par Cameron en 1926 et le GXII par Szent Györgii en 1927.

Ces produits provoquent divers effets analogues à ceux de l'extrait cortical, tels que l'hypotension, l'excitation de la respiration et du péristaltisme intestinal. Ils n'ont cependant pas les caractères d'une hormone spécifique, soit qu'ils aient été décelés dans d'autres glandes (choline), soit qu'ils n'agissent qu'à doses massives. D'ailleurs aucun d'eux n'évite les troubles d'insuffisance glandulaire par surrénalectomie.

L'extrait cortical agit sur les organes génitaux externes et les caractères sexuels secondaires; il stimule la croissance générale et le développement de la musculature squelettique.

Les autres fonctions de l'écorce sont encore obscures. Il semble que l'asthénie, les phénomènes d'intoxication gastro-intestinale, les convulsions, les modifications psychiques et le délire de la maladie d'Addison soient imputables à la déficience corticale. Il y a même des cas de symptomatologie addisonienne complète due à la destruction du cortex seul. J. Bauer signale un cas d'adynamie paroxystique par amyloïdose corticale. Marine et Baumann notent (1922) après destruction corticale l'hyperthermie par augmentation des combustions ($\text{CO}_2 +$).

Relevons le dualisme cortico-médullaire manifesté par divers effets des extraits partiels. La connexion intime des deux parties chez les mammifères et la vascularisation commune amènent-elles une synergie fonctionnelle ? Certains faits, tels l'hypertension provoquée parfois par l'écorce ou son hyperplasie (adénome), sembleraient le prouver. Cependant un lavage soigneux du tissu cortical isolé supprime le plus souvent l'action hypertensive due sans doute à l'adrénaline diffusée. Les quelques cas où l'action persiste après lavages s'expliquent par l'autolyse rapide du tissu surrénal, libérant des produits de désintégration hypertenseurs (ptomaines, etc.). La plupart des effets de l'extrait cortical sont opposés à ceux de l'adrénaline: le premier étant vagotrope, l'adrénaline à forte prédominance sympathicotrope. Il s'agit donc d'un antagonisme harmonisé (1).

D) *Constataions morphologiques et microchimiques* : L'abondance caractéristique des graisses de la couche corticale a fait admettre que les granulations lipidées sont l'expression de la fonction (Mulon). Mais l'accord n'est point établi sur leur valeur. Les savants français (Léon Bernard, Mulon, Chauffard, Laroche et Grigaut) les considèrent comme un produit de sécrétion élaboré par la cellule corticale (2). White, Albrecht et Wellmann se rattachent à cette interprétation.

Pour les savants allemands (Aschoff, Askanazy, Landau) il s'agirait d'un dépôt filtré ou absorbé du sang par la cellule corticale. La surcharge lipidique de l'écorce serait toujours secondaire à l'hypercholestérolémie. C'est également la conception de Tritchkovitch et Mc Nee.

(1) Bru en 1923 a bien mis cet antagonisme en évidence par la préparation des sérums antisurrénaux sur le lapin. Le sérum obtenu par injection d'extrait cortical est hypotenseur, celui dû à l'extrait médullaire est hypertenseur et provoque la tachycardie. L'action de ces sérums s'annule.

(2) Le fait que dans l'hypercholestérolémie des icériques le taux de la cholestérine surrénale diminue, a amené Chauffard, Laroche et Grigaut à distinguer deux types d'hypercholestérolémie: l'une d'origine surrénale (celle des hypertendus, néphritiques, artérioscléreux), l'autre hépatique (dans les maladies du foie).

L'hypercholestérinémie consécutive à la surrénalectomie double (Aschoff) et la surcharge de l'écorce en graisses biréfringentes par suite d'une alimentation riche en graisses anisotropes et en cholestérine (Krylov 1914) plaident pour la seconde opinion. Pourtant le fait qu'à chaque besoin de l'organisme en lipoides l'écorce en élabore davantage (1) et l'influence des extraits endocriniens (thyroïdien, hypophysaire et ovarien) sur la teneur lipoides de l'écorce sont en faveur d'une sécrétion hormonale. D'autre part, la forme histologique sous laquelle se présente la graisse corticale, véritables grains de ségrégation dans la zone fasciculaire, semble l'expression d'une sécrétion et non d'une simple filtration. Peut-être Munk trouve-t-il la formule juste lorsqu'il dit que la graisse est prise, modifiée et livrée par la cellule corticale et que l'hormone (choline ou autre) est un dérivé lipoidique. La question reste à l'étude.

Une chose est sûre, c'est que la surrénale est le lieu où se règle le métabolisme cholestérinique. Dans les autres glandes, la teneur de la cholestérine est fixe; dans le cortex seul elle varie et même dans de grandes proportions. Des variations selon l'âge et la nourriture ont été signalées ainsi que dans de nombreux états pathologiques. Nous renvoyons le lecteur que la question intéresse au tableau très instructif établi par Chauffard, Laroche et Grigaut, nous contentant de donner dans cette étude rapide les chiffres extrêmes notés: 2 ‰ dans la tuberculose pulmonaire; 91 ‰ dans l'artériosclérose. Les auteurs ont même trouvé un taux de 130 ‰ dans un cas de néphrite chronique hypertensive. Rappelons que le taux normal est de 54,3 à 56 ‰.

Landau, par de nombreux dosages des lipoides et de la cholestérine surrénale dans divers états pathologiques, constate leur grande variation qui n'est pas toujours parallèle. L'augmentation est constante dans les troubles circulatoires et les lésions dégénératives ou destructives, la diminution dans les maladies infectieuses et la majorité des tumeurs. En cas d'infection les éthers de cholestérine sont proportionnellement plus diminués que les autres lipoides.

Quel est le rôle de ces lipoides corticaux? Est-ce une simple réserve tenue à la disposition du métabolisme comme le glycogène du foie? Ou, comme l'admettent nombre d'auteurs, est-ce aux lipoides qu'incombe la fonction antitoxique attribuée à l'écorce surrénale?

L'hyperplasie corticale et la surcharge en lipoides en cas d'infection, d'intoxication et de fatigue musculaire compensées, et la diminution jusqu'à disparition de ces lipoides aux doses toxiques plaideraient pour une fonction désintoxiquante, sorte de neutralisation des toxines par les lipoides corticaux. Mais il n'y a aucune spécificité, puisque les poisons les plus variés sont neutralisés. Le mécanisme de cette action antitoxique reste un mystère. Le lipode agit-il par lui-même, ou sert-il de support à des substances hautement différenciées (anticorps ou ferments)? C'est par cette seconde hypothèse que pourrait s'expliquer le rôle de l'écorce dans l'immunisation et celui de la cholestérine dans la protection contre les venins de vipères (Phisalix

(1) Ainsi du 3^e au 9^e mois fœtal, époque du développement du système nerveux (dont la richesse en cholestérine est connue); et durant la grossesse.

Ledeht, Delezenne. Selon Mulon et Porak (expériences avec injection de bacilles d'Eberth), l'immunisation est liée à la mise en liberté dans le sang de cholestérine surrénale. Le fait est que l'extrait cortical favorise notablement l'immunité.

Bien des faits physiologiques et pathologiques témoignent de l'influence vraisemblablement hormonale réciproque de l'écorce surrénale sur les glandes génitales : ainsi l'hypertrophie corticale gravidique, l'atrophie dans l'insuffisance sexuelle. Kolmer a décrit les modifications histologiques corticales parallèles au cycle ovarien chez la cobaye. Selon Glynn, qui a poussé l'étude des relations cortico-génitales très à fond, le cortex est influencé par la différenciation et la croissance des cellules sexuelles. Ces connexions s'expliquent génétiquement par l'ébauche génito-corticale commune.

Biologie pathologique des surrénales.

Nous n'exposerons que succinctement les lésions glandulaires que présentant notre malade. Ce sont : A) l'agénésie, l'hypoplasie et la dystopie ;

B) la tuberculose ; C) l'hypernéphrome.

A) *L'agénésie* est une malformation congénitale. Uni ou bilatérale, elle est fréquemment associée à des malformations cérébrales portant surtout sur le cerveau antérieur, et alors le plus souvent incompatible avec la vie. On ne sait si les malformations sont contemporaines, ou si le défaut cérébral est causal. Biedl mentionne à ce propos les voies lymphatiques connexes entre le cerveau et les surrénales. Des malformations uro-génitales conjointes ont été assez souvent signalées. L'agénésie bilatérale est extrêmement rare : 6 cas sont reconnus par Strauss en 1917 après critique serrée ; ce sont ceux de Martin, Averbeck, Kent, Spender, Fletscher, E. Schel et le sien. Relevons le point paradoxal du cas de Strauss, où malgré l'absence congénitale des deux glandes la vie jusqu'à 23 ans fut possible sans symptômes addisoniens. Ceux-ci apparurent alors, amenant la mort en 1 an 1/2. Ces cas restent pour nous une énigme. De deux choses l'une, : ou ils ont été insuffisamment observés et du tissu surrénal extraglandulaire vicariant n'a pas été vu, ou il faut admettre la vie possible sans surrénale.

Dans les observations citées par Strauss, comme dans la plupart des diminutions prononcées du tissu surrénal, coexiste un status thymico-lymphatique ou lymphatique et une hypoplasie cardio-vasculaire (Hedinger, Hart, Wiesel). Ces associations permettraient, selon certains auteurs, de distinguer une maladie d'Addison congénitale d'une acquise. Hedinger dit avoir observé l'hyperplasie du tissu lymphatique dans tous les cas de maladie d'Addison, constatation rare à Genève.

L'agénésie unilatérale, dont notre cas est un exemple, serait un peu plus fréquente ; cependant fort rare selon Kaufmann, Biedl et d'après notre compilation des procès-verbaux de l'Institut Pathologique de Genève. Les symptômes d'insuffisance n'apparaissent que lorsque le minimum nécessaire au fonctionnement glandulaire normal est lésé, mais il ne faut pas oublier les paraganglions et l'existence possible de surrénales accessoires.

Dans notre observation, l'autopsie révéla, outre l'agénésie de la glande droite, une forte hypoplasie de la gauche déplacée. L'hypoplasie congénitale,

quoique très probable, ne peut être affirmée à cause de la tuberculose inflammatoire atrophiante.

Si, comme dans le cas que nous relatons, la surrénale n'est pas repérée au pôle supérieur du rein, il ne faut pas conclure d'emblée à son agénésie. En effet, la dystopie est assez fréquente; toujours d'origine congénitale, avec situation rénale sous-capsulaire ou profonde. Le déplacement est quelquefois acquis, consécutif à une lésion de voisinage ou à la sclérose; dans ce cas la glande se trouve dans l'atmosphère fibreuse périrénale, mais toujours extracapsulaire.

B) La *tuberculose* est de beaucoup la plus fréquente de toutes les lésions surrénales. Elle a constitué pendant les années qui suivirent la description par Addison (1855) du complexe symptomatique qui l'exprime, la presque totalité de la pathologie surrénale, et le terme de maladie d'Addison devint synonyme de tuberculose surrénale. Mais de nombreuses vérifications nécropsiques vinrent démentir ce dogme. Si dans 99 % des cas la maladie bronzée est l'expression d'une bacillose surrénale, elle peut exceptionnellement être due à une destruction glandulaire d'autre nature: sclérose inflammatoire (syphilitique le plus souvent), tumeur, hématome bilatéral par trauma ou thrombose veineuse, ou encore à l'agénésie bilatérale.

Nos recherches bibliographiques nous permettent de relever un certain nombre de cas paradoxaux. Ils peuvent être classés en deux groupes: 1° ceux où, malgré un diagnostic indéniable de maladie d'Addison, l'autopsie ne révéla aucune altération surrénale. Parfois des lésions du sympathique abdominal et du plexus solaire sont notées. Mais on sait que les lésions morphologiques du sympathique sont souvent constatées au microscope en dehors de l'Addison. D'autres fois, on ne relève aucune cause explicative de la maladie; — 2° les cas, plus troublants encore, où malgré une destruction surrénale totale aucun symptôme clinique de maladie bronzée ne fut noté. Dans bon nombre d'entre eux, sans doute, les signes d'insuffisance glandulaire furent omis parce qu'aucune mélanodermie n'avait attiré l'attention sur la surrénale. C'est ainsi, croyons-nous, que bien souvent dans les maladies infectieuses, certains symptômes mis sur le compte de l'affection causale sont dus à l'atteinte surrénale presque constante. De même, il faut connaître le syndrome non addisonien de la bacillose surrénale, dont nous devons la description à Sergent et Bernard. Il relèverait de la seule lésion glandulaire, alors que la pigmentation et les douleurs lombo-abdominales de la maladie bronzée seraient dues, de l'avis d'Addison déjà, aux lésions nerveuses péricapsulaires concomitantes.

Mais il est des cas où les signes cliniques d'insuffisance ont été recherchés en vain, et où l'autopsie révéla une caséification complète des deux surrénales. Là encore, il nous faut admettre soit la vicariance fonctionnelle par le tissu extraglandulaire (paraganglions et surrénales accessoires), soit que le dogme de la nécessité vitale des surrénales est faux.

Ces cas d'absence de symptomatologie d'une destruction surrénale et ceux de maladie d'Addison avec intégrité glandulaire sont l'exception, et l'affirmation reste généralement vraie, que la maladie bronzée est l'indice d'une lésion destructive, le plus souvent tuberculeuse, des surrénales.

Nous ne dirons rien ici de la symptomatologie de la maladie d'Addison ni

de ses différentes modalités cliniques (formes frustes, addisonisme de Boinet, etc.), dont nombre de travaux cliniques donnent des descriptions approfondies et nuancées. Quelques indications sur la tuberculose surrénale et un résumé des différentes formes anatomiques qui nous permettra de situer notre cas suffiront.

L'infection primitive de la surrénale admise par certains auteurs (3/5 des cas selon Albarran et Imbert) est mise en doute par les anatomistes modernes. Huebschmann, dans son *Traité de la tuberculose* paru en 1928, dit que les lésions apparemment primitives sont des réveils d'infection ancienne. La surrénale, qui présente une sensibilité spéciale pour le bacille de Koch, s'infecterait par voie sanguine lors d'une lésion d'inoculation distante (poumon, intestin, etc.), l'infection restant latente jusqu'à ce que certaines circonstances la rendent évolutive. La lésion serait alors isolée, mais non primitive. L'opinion actuelle est donc que toute tuberculose surrénale est secondaire, même si le foyer primaire ne peut être découvert ; celui-ci serait souvent latent, viscéral ou osseux (colonne vertébrale ou autre point du squelette). L'infection hématogène semble seule plausible (Baumgarten, Askanazy), bien que la voie lymphatique rétrograde soit admise par plusieurs (Albarran et Imbert). L'infection congénitale est reconnue par Baumgarten (genæogénèse), Huebschmann (voie placentaire), et par l'école lyonnaise (virus filtrant), mais extrêmement rare. Schmorl constate à l'autopsie d'un enfant de 23 jours, mère atteinte de bacillose génitale, une tuberculose caséuse des surrénales avec traces de calcification. L'infection, dans ce cas, est très probablement congénitale (1). C'est une localisation rare de la tuberculose viscérale ; la statistique l'annonce moins fréquente que la tuberculose rénale et testiculaire. C'est une affection de l'âge moyen, atteignant plus souvent les hommes.

Quelles sont les formes anatomiques de la tuberculose surrénale ?

1° *La forme granulique aiguë*, toujours bilatérale, n'est qu'une manifestation d'une granulie générale (infection par voie hématogène) ; 2° *la forme chronique* est une trouvaille d'autopsie fréquente. La lésion est le plus souvent bilatérale ; en cas d'unilatéralité, plus fréquente à droite. Les surrénales accessoires peuvent être atteintes.

Loeper et Oppenheimer distinguent 4 modalités anatomiques : a) le tubercule isolé b) la caséose diffuse c) la tuberculose squirreuse d) l'abcès froid de la capsule.

Nous faisons remarquer qu'il existe une forme fibro-calcaire, issue d'une tuberculose ancienne. Signalons la surrénalite toxique consécutive à un foyer distant, décrite par certains auteurs, accompagnant la cirrhose hépatique tuberculeuse. Elle se manifeste par des lésions non spécifiques, analogues à celles que présente la surrénale dans d'autres maladies infectieuses (lésions dégénératives, sclérose, parfois hypertrophie compensatrice corticale).

Nous ne décrivons pas les formes précitées, leur dénomination est assez évocatrice. Quelques mots seulement de la tuberculose squirreuse, dont notre

(1) JULIUS THORN. *Zur Genitaltuberkulose des Weibes*. Inaug. Dissert. Berlin, 1894. Verlag Gustav Schade.

cas est une illustration. C'est, avec la caséose diffuse, la forme la plus fréquente. Elle modifie à tel point la glande que celle-ci est méconnaissable. Dans un tissu fibro-adipeux, dû à la périssurrénalité concomitante, on retrouve avec peine des îlots surrénaux d'aspect lardacé. Au microscope ceux-ci sont formés de substance hyaline, séparés en amas par des trousseaux fibreux, des traînées de cellules lymphatiques et plus rarement des cellules géantes. Parfois une masse caséuse occupe le champ de vue. Les tubercules typiques ne sont visibles que dans la zone scléro-caséuse périglandulaire.

C) *Hypernéphrome*. — I. *Anatomo-pathologie* : C'est une tumeur d'aspect surrénal, le plus souvent cortical, de nature bénigne ou maligne. La forme bénigne fut isolée en 1883 par Grawitz, qui la distingue au niveau du rein des lipomes sous le nom de « pseudo-lipome » ou « struma lipomatodes aberrata renis ». La forme maligne, avec croissance destructrice locale, intoxication générale et métastases existe ; seulement l'atypie n'est jamais totale (1). C'est le fait des tumeurs hautement différenciées de conserver un certain degré de spécificité cellulaire ou structurale, caractère qui leur octroie une place à part parmi les tumeurs malignes.

L'hypernéphrome est en général décrit avec les tumeurs rénales (Lubarsch, Albarran et Imbert) en raison de sa topographie la plus courante. En effet, Neuhaüser indique 67 % d'hypernéphromes parmi les tumeurs malignes du rein ; Albrecht 98 %. Dans 2/3 des cas, la tumeur siège au pôle supérieur, sous-capsulaire ou intracorticale ; dans 1/3 au pôle inférieur ou dans la profondeur jusqu'au hile. La localisation rénale n'est pas constante, la tumeur de Grawitz peut siéger dans la glande surrénale ou sa capsule ; elle a été signalée à titre exceptionnel au niveau du foie (Schmorl, Popera, Kaufmann, Hirschler), du ligament large (Marchand, Weiss et d'autres), de l'utérus (Hartmann), de l'épididyme (Pick). Donc, remarquons-le en passant, en tous les points où s'observent les surrénales aberrantes. Les causes d'irritation, nombreuses au rein, pourraient expliquer leur fréquente évolution néoplasique dans ce viscère.

Cette tumeur est plus souvent signalée chez l'homme (52♂ pour 34♀ selon Albarran et Imbert). Elle est rarissime chez l'enfant ; sa fréquence maximale est notée de 40 à 60 ans.

Macroscopiquement l'hypernéphrome se présente comme une masse arrondie ou ovale, de la taille d'une lentille à celle d'une tête d'enfant ; à surface bosselée. La tumeur est nettement limitée par une capsule fibreuse, généralement perforée dans les formes malignes. La couleur jaune soufre due à la graisse passe au brun rouge en cas d'hémorragie, et au gris dans la nécrose. Ces altérations très fréquentes diminuent aussi la consistance, sans cela ferme ; on perçoit parfois des noyaux calcifiés.

Le diagnostic n'est posé avec certitude qu'au microscope, l'analogie avec certains adénomes rénaux étant très grande.

Quels sont les caractères histologiques d'un hypernéphrome typique ?

(1) Si la presque totalité des tumeurs de Grawitz est formée de tissu cortical seulement (ce qui justifie le nom de cortico-surrénalome que leur a donné Sabrazès), Pick a communiqué en 1926 un cas où la substance médullaire était aussi représentée (tumeur mixte gangliocytomateuse et hypernéphroïde du rein).

1^o La tumeur est formée de cordons parallèles de cellules polygonales, en rangées de 2 ou 3 séparées par un stroma presque uniquement capillaire. En général pleine, elle peut présenter, comme la zone fasciculaire corticale normale, des fentes irrégulières par disparitions cellulaires ou accumulation de lymphes : ce sont des lumières pseudo-glandulaires (fait démontré par Askanazy, Marchand, Rosenfeld, Beckmann et Lubarsch).

2^o La cellule épithéliale parenchymateuse, en général polygonale, parfois cubique ou cylindrique, renferme des gouttelettes lipoides et graisseuses régulièrement réparties. Le glycogène se trouve dans les parties nécrosées.

3^o On note parfois la présence de pigment analogue à celui de la zone réticulaire (lipofuchsine intracellulaire) et de cellules géantes.

Nous avons signalé la fréquence des hémorragies et des nécroses formant une bouillie tumorale qui rend la structure méconnaissable.

C'est donc, en tous points, l'image de la couche corticale surrénale (zone fasciculaire surtout) que l'hypernéphrome offre au microscope.

Tels sont les caractères des hypernéphromes typiques. Il faut connaître l'existence rare des cas dits atypiques, où, à part le tissu hypernéphromique, on note des îlots de parenchyme d'aspect rénal (adénome alvéolaire ou kystique papillaire avec de véritables lumières glandulaires tapissées d'épithélium. Jamais aucun observateur n'a signalé de forme de passage entre ces deux tissus. D'autres cas plus complexes encore sont ceux où l'évolution de la tumeur de Grawitz en carcinome : carcinome à cellules claires (Albarra et Imbert) ou en pseudosarcome (Askanazy) est notée.

II. Pathogénie : Elle a donné lieu à des controverses mémorables. Grawitz en 1883, ayant isolé comme une entité morbide la tumeur qui porte son nom et que Bergstrand qualifie d'hypernéphrome, lui attribue une origine surrénale aux dépens de noyaux accessoires aberrés. Dans un cas, il peut démontrer la continuité entre la surrénale accessoire et le néoplasme. Les arguments sur lesquels il base son affirmation sont probants, et l'hypernéphrogenèse est admise par ses contemporains. Mais bientôt le manque de mesure et de discernement de ses adeptes, qui qualifient de tumeurs de Grawitz des tumeurs issues du parenchyme rénal, amènent une violente réaction. Ainsi, en 1908, Stoerk affirme l'origine rénale ; Willis et Wilson, puis en 1913, Herzheimer et Reinke font dériver l'hypernéphrome d'îlots du blastème rénal (restes wolffiens) ; Aschoff de l'épithélium coelomique. Cette opposition à la théorie de Grawitz (Sabourin, Masson, Sudeck, Driesen, etc.) s'explique aussi par l'interprétation très difficile des cas atypiques, formes pour lesquelles certains arguments de Grawitz sont discutables. Pourtant, la majorité des auteurs modernes concluent à l'origine surrénale : ainsi Lubarsch (qui propose le terme d'hypernéphroïde englobant les tumeurs de même aspect : périthéliomes, angiosarcomes sans préjuger de leur genèse), Albarran et Imbert, Askanazy et d'autres (1).

Le Professeur Askanazy, après une étude approfondie, tranche pour l'hypernéphrogenèse. Voici pourquoi : a) La constatation fréquente de tous les stades

(1) Nous donnerons ailleurs les arguments invoqués à l'appui de ces différentes théories.

de passage de la petite surrénale accessoire à l'hypernéphrome. *b)* Ces tumeurs sont toujours limitées par une capsule fibreuse propre les isolant du parenchyme ambiant. *c)* Leur structure (stroma et parenchyme) est identique à celle de la corticale surrénale. La présence exceptionnelle de fentes pseudo-glandulaires y a été notée comme dans la fasciculaire des surrénales non néoplasiques. *d)* La présence du glycogène dû au métabolisme n'est pas l'apanage des hypernéphromes, mais un argument pour leur origine embryonnaire.

L'argument opposé par Aschoff à la théorie de Grawitz de la nature différente des lipoïdes de la surrénale et de ses tumeurs est réfuté par Askanazy. Celui-ci considère la glande comme lieu de réserve et non d'élaboration de la cholestérine, de ses dérivés et des graisses. Donc, il n'y a aucune spécificité chimique. En outre, le chimisme d'un tissu aberré ou néoplasique diffère de celui du tissu originel. C'est même un des caractères de la tumeur maligne que cette atypie de la fonction.

Bien que l'accord soit près de s'établir entre les savants pour faire dériver les hypernéphromes de germes surrénaux embryonnaires aberrés, certains cas atypiques autorisent encore la discussion. Nous verrons au prochain chapitre dans quel sens notre cas nous amène à conclure.

III. *Physio-pathologie.* — L'étude physio-pathologique des tumeurs surrénales comme celle des tumeurs en général est fort intéressante, bien qu'elle n'ait pas été l'objet d'une recherche systématique. Si le maintien de la fonction dans une tumeur bénigne est de constatation courante, il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit du néoplasme malin, celui-ci étant caractérisé par la fécondité excessive réalisée en général aux dépens de la fonction spécifique. Pourtant, il existe des cas de tumeurs malignes hautement différenciées, restant fidèles tant morphologiquement que physiologiquement à leur terrain d'origine. Telle l'observation d'Eiselsberg d'un carcinome thyroïdien dont l'ablation avec la totalité de la glande fut suivie de cachexie passagère. Bientôt les symptômes s'amendèrent grâce au développement d'une métastase sternale qui aurait assumé la fonction thyroïdienne. Tels aussi les cas de carcinome muqueux sécrétant du mucus; de carcinomes hépatiques à sécrétion biliaire et de carcinomes cutanés à globes épidermiques. De même certaines tumeurs à sécrétion grasseuse ou pigmentaire. La substance élaborée par le néoplasme n'est pas toujours identique à la sécrétion glandulaire normale. Ainsi la substance cornée n'a pas constamment les propriétés physiques et chimiques de la kératine; la bile livrée par le carcinome hépatique ne contient pas toujours les pigments biliaires. Pourtant les produits de la cellule néoplasique doivent être parfois valables, sinon nous ne comprenons pas certains cas où une tumeur maligne de la thyroïde, du pancréas ou de la surrénale, ayant presque complètement détruit l'organe originel, ne s'accompagne pas de symptômes d'insuffisance. Ainsi Zweifel et Payr dans le beau traité : « Die Klinik der bösartigen Geschwülste » disent que l'on peut parler, sinon de l'action fonctionnelle de la cellule, du moins de l'organisation fonctionnelle de la tumeur au bénéfice de tout l'organisme. Ceci seulement pour les tumeurs de glandes dont les produits sont normalement livrés dans le milieu intérieur. En effet, dans certains carcinomes, des quantités de mucus et de substance cornée s'accumulent sans utilisation, n'ayant pas de voie d'élimination vers la surface.

Que le produit sécrété soit qualitativement suffisant ou pas, la quantité

peut être très grande, et l'excès de la fonction conduit presque toujours à des troubles du métabolisme (dégénérescence muqueuse, pigmentaire, etc.).

Ces cas de fonction exercée par une tumeur maligne, suppléant ainsi à l'organe, restent des exceptions ; la cellule néoplasique perdant dans la règle toute spécificité, la fonction est plus ou moins éteinte et la loi de l'atypie cellulaire, structurale et fonctionnelle, est à maintenir.

Après ce court préambule général, relevons dans la littérature les quelques faits que nous y glanons sur la physio-pathologie de l'hypernéphrome. Les constatations sont actuellement si peu individualisées que nous nous trouvons dans l'obligation de mentionner les effets communs à différents types néoplasiques de la glande en insistant sur ceux qui relèvent plus spécialement des tumeurs de Grawitz.

1^o En 1904, Josué décrit, sous le nom de *syndrome surréno-vasculaire*, l'association fréquente de 3 lésions anatomiques constituant une sorte de cercle vicieux, chacune pouvant être causale :

Hyperplasie surrénale (1) → Hypertrophie cardiaque

;

↓

Artériosclérose

Ainsi l'hyperplasie surrénale primitive peut déterminer le syndrome, qu'elle soit corticale comme dans l'adénome et l'hypernéphrome (Vaquez, Aubertin, Ambard), ou médullaire, tel le paragangliome (Wiesel, Vaquez, Clunet). C'est ainsi que le syndrome est souvent noté dans les néphrites où l'hyperplasie corticale s'expliquerait par accroissement d'activité antitoxique, mais où l'hyperplasie médullaire fréquente a une genèse encore obscure. Cette relation entre la néphrite et l'hyperplasie médullaire est intéressante pour la production de l'hypertension, mais son étude n'a pas place dans ce travail.

La notion introduite par Josué clarifie certainement la filiation pathologique, mais, comme tout schéma, elle en voile souvent la complexité.

2^o Un symptôme signalé dans bon nombre de tumeurs surrénales est l'*hypertension*. Celle-ci revêt le plus souvent la forme continue. Elle offre un réel intérêt pour cette étude si elle est imputable à la tumeur, toute autre cause néphrétique ou cardio-vasculaire ayant été exclue.

Dans nombre de cas où le diagnostic posé était : *hypertension essentielle*, l'autopsie révéla une hyperplasie ou tumeur corticale. Ainsi les cas cités par Aubertin et Ambard (7), Philpott (5), Langeron et Delcourt (1), Oppenheimer et Fishberg (11 cas dont 6 hypernéphromes sûrs). Ces deux derniers auteurs proposent de démembler le chapitre de l'*hypertension essentielle*, avec d'ignorance, et d'y établir en sous-groupe l'hypertension surrénale consécutive à l'hyperplasie ou aux tumeurs corticales.

Signalons, pour être complet, les observations récemment publiées où l'hypertension sous forme paroxystique a été notée comme conséquence d'un paragangliome. La pression, toujours élevée, subit des élévations passagères, de durée variable (quelques heures à quelques jours). Ces cas où aucune lésion rénale ne fut trouvée s'expliquent par une décharge d'adrénaline

(1) Nous faisons remarquer que Josué entend par hyperplasie toute malformation par excès, tant l'hyperplasie nodulaire que la tumeur bénigne ou maligne.

sécrotée par la tumeur ; 6 cas ont été publiés : ceux de Orth, Wiesel, Bergstrand, Labbé, Tinel et Doumer, Thomas, et celui d'Oberling et Yung.

Nous voyons ainsi combien l'étude systématique de la pression sanguine a d'importance pour la pathologie surrénale.

La glycémie a souvent été notée avec l'hypertension, mais sans parallélisme avec elle (Neubauer, Folin, Wu) ; elle est rarement suivie de glycosurie. Elle s'explique souvent par l'artériosclérose pancréatique ou, selon certains chercheurs, par une adrénalinémie accrue chez les hypertendus. L'adrénaline, on le sait, active la glycolyse du foie.

3° Un autre trouble organique, commun, lui, aux seules hyperplasies et tumeurs corticales, est le *syndrome corlico-génital*. Avant d'attribuer l'anomalie génitale à la néoplasie surrénale, il faut éliminer la possibilité du virilisme pinéal et du virilisme ovarien.

Selon Strauss, il faut distinguer suivant l'époque de la vie où la lésion surrénale se constitue 3 formes à ce syndrome : 1° forme fœtale ; 2° forme infantile ; 3° forme postpubertaire. Leur caractère commun est la coexistence d'une tumeur corticale avec l'atrophie de la glande interstitielle génitale. *La forme fœtale*, rare, se traduit par le pseudohermaphroditisme externe chez les nouveau-nés du sexe féminin surtout : inversion hétérosexuelle des organes génitaux externes. Cette anomalie est incompatible avec la vie. Après le cas de Marchand (1891), d'autres furent publiés : Scabell, Sachs, etc. Nous pouvons relater un cas inédit du Musée de l'Institut Pathologique, que nous devons à l'obligeance du Prof. Askanazy. C'est l'autopsie 102/25 d'une ♀ d'un mois que la clinique inscrivait comme garçon. Enfant de 53 cm. de long, bien constitué. Au milieu de la région génitale externe, une formation de 2 cm. qui semble être un pénis terminé par le prépuce. A sa pointe, une fente peu profonde qui n'est pas l'urèthre. L'urèthre s'ouvre sous cette formation, sur le raphé médian. Latéralement sont des replis formés par la peau et le tissu sous-cutané analogues au scrotum ; on n'y palpe pas de testicules. L'anus ne présente rien de pathologique. Organes internes féminins, normalement constitués. Pas de spina bifida ni d'autre malformation.

Deux cas de pseudo-hermaphroditisme masculin sont signalés, ceux de Brütshy et de Krabbe Knud.

La forme infantile, plus fréquente, atteint les deux sexes, déterminant l'hypergénéralisme externe chez le garçon (hirsutisme) ; la masculinisation dite virilisme surrénal chez la fille. De nombreux cas sont publiés par Jump, Beates et Wayne Babrock (17 cas), Mathias, Siegel (2 cas). Il s'agit le plus souvent d'hypernéphromes. La mortalité est de 100 % sans intervention ; elle est presque constante en cas d'ablation ; pourtant la régression des symptômes a été notée.

La forme postpubertaire, presque exclusive aux femmes, se manifeste par l'apparition de caractères secondaires hétéro-sexuels : hypertrichose, voix profonde, aménorrhée (cas de Feinblatt, Mathias, Petzal, Strauss). A notre connaissance, un seul cas concernant un homme, celui de Bittorf où avec une tumeur corticale coexistait l'atrophie testiculaire et l'hypertrophie mammaire.

Falta pense que l'accentuation des caractères sexuels secondaires, notée dans certains cas d'acromégalie, pourrait être attribuée à l'hypertrophie corti-

cale, le plus souvent constatée (cas de Herbert Longet John Gay). L'atrophie du cortex dans la cachexie hypophysaire est en faveur de cette corrélation glandulaire.

Signalons comme lésion organique imputable à l'hypernéphrome l'*amyloïdose* presque constante dans les vaisseaux du néoplasme, et fréquente dans ceux des viscères (foie, rate, rein, cortex surrénal surtout). Notée pour la première fois par Grawitz, elle fut étudiée par Lubarsch, Pick, Schäfer, Hansenmann et d'autres. Lubarsch attribue cette dégénérescence pariétale des vaisseaux aux déchets nucléiniques abondants dans les hypernéphromes. De même l'artériosclérose, fréquemment notée, dépendrait du métabolisme cholestérinique accru dans les tumeurs de Grawitz.

Le plus souvent, si l'hypernéphrome surrénal est fortement destructif, les symptômes d'insuffisance glandulaire sont notés, et parfois une maladie d'Addison constituée. On relève dans la littérature quelques cas de pigmentation cutanée et muqueuse avec hypernéphrome rénal respectant la surrénale (Brooks Harlow, Molfi). Dans le cas de Brooks Harlow, il y avait sclérodémie et sclérodactylie avec hypernéphrome rénal bilatéral. La relation reste à prouver.

CHAPITRE III. — DISCUSSION DU CAS

Dans l'observation que nous relatons, la mort s'explique aisément par la broncho-pneumonie frappant un organisme vieux de 90 ans. L'infection pulmonaire, après une phase aiguë, a passé à l'état chronique apyrétique, avec formation de foyers multiples successifs, expliquant les 4 mois 1/2 de maladie. La vérification anatomique prouva en effet l'existence de nombreux foyers inflammatoires disséminés, d'âges différents.

A l'autopsie, on pouvait croire à une agénésie bilatérale surrénale, les glandes et leurs vaisseaux n'ayant pas été trouvés. L'agénésie de la glande droite en situation normale s'est vérifiée réelle. Mais l'étude microscopique révèle des reliquats surrénaux dans un tissu tuberculeux fibro-caséeux, entre le rein gauche et la queue du pancréas : ce sont de rares îlots exclusivement corticaux (1), à structure fasciculo-glomérulaire, rarement réticulaire, formant par places une véritable hyperplasie noueuse. La présence des gouttelettes graisseuses dans toutes les cellules parenchymateuses témoigne de la conservation de la fonction.

Insistons sur l'absence complète de tissu chromaffine. L'évaluation exacte du tissu cortical fonctionnel subsistant n'est pas possible. Le reliquat est légèrement inférieur à 1 mgr., donc très au-dessous de la quantité considérée comme indispensable à la vie selon les estimations les plus basses.

Si nous cherchons à situer la lésion surrénale gauche dans la classification de Loeper et Oppenheimer mentionnée au chapitre précédent pour la tuberculose surrénale, nous dirons qu'elle est un type de tuberculose squirreuse avec destruction presque totale du parenchyme glandulaire.

L'hypernéphrome du côté droit, où l'agénésie congénitale de la surrénale

(1) Abstraction faite des quelques sympathogonies signalées dans le bloc 4.

en place normale et de ses vaisseaux a été notée, est rétro-péritonéal sous la capsule du rein. On peut admettre que la tumeur est issue d'un germe aberré qui seul s'est développé; ainsi l'agénésie serait discutable, car un germe aberré sous-entend ébauche surrénale. Il s'agit d'un hypernéphrome typique, dont la nature maligne est prouvée par la tendance destructrice locale et la métastase thyroïdienne, bien que la tumeur soit partout limitée par une capsule fibreuse propre, du tissu ambiant. Histologiquement, c'est un hypernéphrome purement cortical, à cellules claires, avec tendance à la nécrose; en aucun point du tissu chromaffine n'a été décelé.

Nous soulignons l'existence d'un hypernéphrome à 90 ans; le cas est unique, nous n'en avons trouvé aucun signalé au delà de 70 ans.

Il nous est impossible, sur la seule base anatomique, de nous prononcer pour telle ou telle origine de l'hypernéphrome. La situation rénale sous-capsulaire proche du pôle supérieur, la limite nette de la tumeur par une capsule propre, sa structure ainsi que celle de sa métastase nettement cortico-surrénale, l'absence de surrénale en place normale, sont autant d'arguments presque décisifs pour la genèse de la tumeur aux dépens d'un germe embryonnaire surrénal aberré dans le rein, selon la théorie de Grawitz. Mais la coexistence de kystes séreux des tubes urinaires ne permet pas d'exclure complètement l'hypothèse de la genèse à partir de l'épithélium rénal (selon Stoerk) ou de débris wolffiens expliquant les deux malformations (Willis, Wilson, Herzheimer et Reinke).

Relevons comme curiosité anatomique les microkystes séreux du foie et du rein; il s'agit de la maladie polykystique, malformation congénitale (Bard). Les kystes sont dus à des ectasies des tubes urinaires qui s'isolent; ils n'ont d'expression clinique que dans les cas rares où ils atteignent de grandes dimensions.

Remarquons qu'il n'existe aucune anomalie des organes génitaux (la prostatectomie et la tuberculose épидидymaire étant des accidents), et que la clinique ne signale pas de troubles sexuels; donc absence de syndrome génito-surrénal tel qu'on l'observe parfois en cas d'hypernéphrome. De même, nous n'avons pu mettre en évidence aucune dégénérescence amyloïde des artères, ni dans la tumeur ni dans les viscères abdominaux. Le système lymphatique n'est pas hyperplasié et le thymus manque; il n'est donc pas question de status thymico-lymphatique, lequel n'est d'ailleurs jamais noté chez les vieillards.

Par contre, l'artériosclérose étendue avec athéromatose de l'aorte associée à l'hypertrophie du cœur et à l'hypernéphrome constitue un syndrome surréno-vasculaire typique selon Jesué. La dilatation cardiaque s'ajoute à l'hypertrophie par suite de l'artériosclérose rénale.

Nous arrivons maintenant au fait essentiel pour la discussion de ce cas; malgré une absence presque totale de tissu surrénal normal, la clinique ne relève aucun signe d'insuffisance glandulaire. Quels sont ces signes?

1^o Les 4 symptômes cardinaux de la maladie d'Addison: asthénie, troubles digestifs (anorexie, vomissement, constipation et diarrhée), mélanodermie et pigmentation muqueuse, hypotension. 2^o Les symptômes accessoires: douleurs abdomino-lombaires, apathie et diminution mentale; assez souvent du rhumatisme dans le passé nosologique (Addison et d'autres); enfin l'a-

maigrissement et la cachexie. Chez ce malade, les seuls signes positifs relevés dans l'histoire clinique sont la douleur abdominale sus-ombilicale et les douleurs rhumatismales dont il souffrit 7 ans. Les quelques autres symptômes qui pourraient être attribués à l'insuffisance surrénale sont apparus à la période terminale et s'expliquent par la toxi-infection broncho-pneumonique : ainsi l'asthénie, l'anorexie, la cachexie et l'obnubilation. En effet, au dire de sa famille, le malade avant son entrée à l'Hôpital soulevait de gros poids et marchait sans fatigue ; il mangeait et digérait bien ; il aurait toujours été maigre. La clinique ne signale pas de mélanodermie, et une inspection exacte du corps ne révèle pas la moindre pigmentation cutanée ou muqueuse. La pression, mesurée une seule fois, est de 14/7 au Vaquez-Laubry. Ces chiffres, normaux pour l'adulte, sont un peu bas étant données l'artériosclérose étendue et la néphrocirrhose. On peut parler d'hypotension relative, mais celle-ci peut s'expliquer par l'état infectieux grave et l'insuffisance cardiaque.

La lecture du cas publié par Voigt sous le titre « Angeborenes Fehlen bei der Nebennieren ? » dans le *Centralblatt für allgemeine Pathologie und Chirurgie* d'octobre 1927, nous frappa autant par les analogies que par les divergences qu'il présente avec le nôtre. Il nous servira à établir un parallélisme intéressant.

L'observation de Voigt est celle d'une femme de 43 ans, syphilitique, ayant présenté la dernière année de sa vie des symptômes addisoniens : asthénie, amaigrissement, constipation, inappétence, mélanodermie croissante. L'autopsie révéla une absence presque complète des surrénales et totale de leurs vaisseaux, imposant à première vue l'idée d'une agénésie bilatérale. Mais, dans le tissu fibro-adipeux du pôle supérieur des deux reins, Voigt note un noyau irrégulier, à centre cicatriciel fibreux, entouré de plusieurs strates de cellules cortico-surrénales. Les paraganglions examinés n'étaient pas hypertrophiés ; pas de surrénale accessoire. Ainsi l'auteur conclut à une lésion inflammatoire syphilitique ayant détruit presque totalement des surrénales hypoplasées, ne laissant subsister que peu de parenchyme cortical.

La ressemblance anatomique avec notre cas est frappante sur bien des points : lésion surrénale chronique avec destruction médullaire totale, sans vicariance apparente des paraganglions ; même réduction de la corticale, quoique plus accusée dans notre observation ; même absence des vaisseaux surrénaux.

Ce qui distingue ces deux cas, c'est l'agent pathogène, et, tandis que Voigt observe la même lésion syphilitique des deux surrénales hypoplasées, nous notons l'agénésie de la glande droite, la lésion tuberculeuse portant sur la seule glande gauche hypoplasée.

Mais la différence frappante, c'est que la malade de Voigt a présenté pendant une année des symptômes de maladie d'Addison qui ont totalement manqué dans notre cas. C'est là le fait troublant. Le cas de Voigt ne pose pas de problème : la déficience glandulaire s'est manifestée par un Addison classique sitôt que le tissu surrénal indispensable fut atteint par la sclérose. On peut s'étonner que la femme ait vécu sans troubles notoires jusqu'à l'âge de 42 ans avec un système surrénal hypoplasé.

Dans notre observation, une énigme subsiste : pourquoi l'absence totale de tissu surrénal, sauf le reliquat cortical insignifiant à gauche, a-t-il permis une survie sans symptômes de déficience glandulaire jusqu'à 90 ans ? Les symptômes terminaux que nous avons signalés ne sont pas imputables à la lésion destructive chronique ancienne de la surrénale gauche ; ce ne sont d'ailleurs pas les symptômes typiques de la maladie d'Addison, mais ceux d'une toxoinfection. Et pourtant le tissu cortical subsistant est évalué à $1/3600$ du poids surrénal total, soit moins de la $1/330$ partie de la quantité considérée par les physiologistes comme indispensable à la fonction normale. Les chiffres sont les mêmes, que l'on compare le poids du reliquat au poids surrénal total (11 grammes dont $1/11$ est indispensable selon Langlois) ou au poids de la corticale d'une surrénale (5 grammes dont $1/5$ est nécessaire selon Biedl). Donc 1 gr. serait requis pour la fonction glandulaire normale et notre autopsie n'a révélé que 1 mgr. de tissu cortical. Le tissu médullaire est totalement détruit, sans hypertrophie du tissu chromaffine extraglandulaire. Au contraire, nous avons noté une atrophie des paraganglions. Nous insistons sur l'ancienneté de la lésion tuberculeuse, datant de plusieurs années, durant lesquelles aucun signe d'insuffisance surrénale n'est signalé.

Ainsi ce cas semble un défi au dogme de la nécessité vitale d'au moins $1/10$ du tissu cortical total.

Mais un fait s'impose : la présence de l'hypernéphrome qui distingue anatomiquement notre cas de celui de Voigt ; celui-ci n'observe ni surrénale aberrée ni tumeur. Ne serait-ce pas à cette tumeur de Grawitz, de structure typiquement cortico-surrénale qu'incomberait la suppléance fonctionnelle de la glande déficiente ? Cette idée nous est venue tout de suite à l'esprit lors de l'autopsie et s'est confirmée au cours de ce travail. Car nous nous trouvons pour l'interprétation de ce cas dans une alternative, et un choix s'impose : soit nier la valeur vitale des surrénales et l'apparition de symptômes typiques lors de leur déficience ; soit admettre la vicariance de la fonction spécifique surrénale par l'hypernéphrome.

Sans pouvoir exclure complètement la première hypothèse, qui nous semble trop révolutionnaire pour ne se baser que sur un cas, nous optons pour la seconde. On nous objectera que dans la règle la tumeur maligne est caractérisée par la perte de la spécificité, tant structurale que fonctionnelle. C'est vrai. Mais nous avons signalé dans notre étude générale certaines tumeurs malignes hautement différenciées, où la spécificité histologique et physiologique de l'organe originel est conservée. L'hypernéphrome pourrait être du nombre. En effet, il possède une structure cortico-surrénale typique et peut, comme ce cas paraît nous le prouver, fonctionner pour la surrénale déficiente. Ces deux constatations confirment la théorie de l'hypernéphrogenèse de ces tumeurs, énoncée par Grawitz ; car la spécificité, conservée exceptionnellement, est toujours celle de l'organe originel. Dans notre cas, il semble logique d'admettre que le germe surrénal aberré a passé par le stade d'hyperplasie fonctionnelle, soit diffuse, soit noueuse avant de donner naissance à l'hypernéphrome malin.

Comment se fait-il que la tumeur qui est, nous l'avons constaté lors de l'examen microscopique, purement corticale, ait suppléé à la fonction surrénale intégrale, cortico-médullaire ? Serait-ce qu'elle a sécrété de l'adrénaline ?

Des cas d'hypernéphromes avec adrénaline ont été publiés. D'autre part, l'opinion de la sécrétion adrénalinique de la substance corticale a été émise par Abelous, mais anéantie sur base expérimentale par de nombreux chercheurs. Nous voyons plutôt dans ce cas une confirmation du fait, admis par beaucoup de savants, que seule la substance corticale est d'importance vitale.

Bien que la pathogénie de la maladie d'Addison soit encore obscure, il semble ressortir de nombreuses observations cliniques à vérification nécropsique et d'expériences, que le seul symptôme dû à l'hypoadrénalinémie soit l'hypotension. Dans notre cas la pression, apparemment normale, serait la résultante d'une hypertension néphrétique et d'une hypotension anadrénalinique. Ce fait semble confirmer l'affirmation récente de Gley et Quinquaud que le tonus sympathique et la pression artérielle ne sont pas sous la dépendance de l'adrénaline, qui ne jouerait qu'un rôle occasionnel.

L'absence de troubles digestifs et d'asthénie s'explique par la fonction désintoxicante exercée par l'hypernéphrome cortical ; les symptômes terminaux relèvent de la toxi-infection pulmonaire. Il n'y a pas de mélanodermie, parce qu'en l'absence d'insuffisance glandulaire aucun excès de matériel (dioxypénylalanine selon Bloch) n'est à la disposition de l'organisme. La douleur sus-ombilicale était de cause mécanique, consécutive à la compression par la tumeur des plexus nerveux voisins, et la cachexie due à l'intoxication, tant d'origine pulmonaire que tumorale.

CONCLUSIONS

L'étude de notre cas nous permet de conclure :

1^o Une survie prolongée, sans troubles, est compatible avec l'absence de capsules surrénales, ou plus exactement avec un reliquat infinitésimal de tissu cortical (1/3600 du poids glandulaire normal), dans des circonstances spéciales (voir 2^o).

2^o Un hypernéphrome malin, strictement cortical, peut suppléer intégralement à la fonction surrénale en cas d'absence de l'organe et des glandes vicariantes (paraganglions, surrénales accessoires). Donc l'écorce seule suffit à assurer la fonction glandulaire.

Ce cas est un document de plus, prouvant la vicariance d'un parenchyme glandulaire par une tumeur maligne qui en dérive.

3^o La genèse de l'hypernéphrome aux dépens d'un germe surrénal embryonnaire aberré, affirmée par Grawitz et rendue probable par l'étude histologique de nombreuses tumeurs, est confirmée par ce cas. En effet, cet hypernéphrome, glande accessoire aberrée sous la capsule du rein droit, en prolifération maligne, reproduit non seulement la structure corticale, mais supplée à la fonction surrénale.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS J.-C. Essais de greffe de capsules surrénales sur la grenouille. *C. R. Soc. de biol.*, 12 novembre 1892. — *Arch. de physiol.*, V, série V, 1893.
- ABELOUS J. et P. LANGLOIS. *Soc. de biol.*, 1891-92. *Arch. de physiol.*, V, série V, 1892.
- ADDISON Th. *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules*. London, march 1855.
- AICHEL O. *Arch. f. mikr. Anal.*, 56, 1900.
- ALBARRAN et IMBERT. *Les tumeurs du rein*, Masson, Paris, 1903.
- ALDRICH J.-B. A preliminary report on the active principle of the suprarenal gland. *Amer. Journ. of Physiol.*, V, p. 457, I, augst. 1901.
- ALEZAIS H. et PEYRON. Un groupe nouveau de tumeurs épithéliales : les paragangliomes. *Soc. de biol.*, 1908. — *Acad. des sciences*, 1912.
- ALTENBURGER H. Castration und Nebenniere. *Pfluger's Archiv. f. ges. Phys.*, Ed. 202, S. 668-669, 1924.
- ASKANAZY Max. Die bosartigen Geschwülste der in der Niere eingeschlossenen Nebennierenkeime. *Ziegler's Beiträge*, 14, 1893. — *Berliner klinische Wochensch.*, 35, 1908.
- ASCHOFF L. *Verhandl. der deutsch. path. Gesellsch.*, 1908.
- Ch. AUBERTIN et AMBARD. *Soc. méd. hôpit.*, 19 février 1904.
- BARD L. Spécificité cellulaire. *Sem. méd.*, p. 113, 1894. — La pathogénie du cancer. *Congr. franc. Chir.*, 1894.
- BATTELLI F. Quantité de substance active contenue dans les capsules surrénales de différentes espèces animales. *C. R. Soc. de Biol.*, 54, p. 928, 12 juillet 1902.
- BENEKE R. Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierengewebe in die Niere. *Ziegler's Beiträge*, Bd. 19, s. 449, 1896.
- BERGMANN F. De glandulis suprarenalibus. *Inaug. Diss.*, Göttingen, 1839. *Schmidt's Jahrbuch.*, 1840, XXV, p. 242.
- BERUTTI et PERUSINO. *Giornale dell Acad. med. chirg. di Torino*, 1863-1897.
- BIELD A. *Innere Sekretion*. Bd I, 458-534 ; Bd. II, s. 1-81, 1913. — Neure Fortschritte in der Lehre der inneren Sekretion, *J. med. biol.*, III, s. 6-13, 1927.
- BIELD und WIESEL. *Pfluger's Archiv*, XCI, 1902.
- BIRSCH-HIRSCHFELD. Frau mit männlichen sek. Geschlechtscharakter. *Grundriss der allg. Path.*, Leipzig, 1892. — *Lehrb. der speziel. path. Anat.*, II, 1894. — *Lehrb. der allg. Path.* Bd. I, 1896.
- BORST M. Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste in *Die Klinik der bösartigen Geschwülste*, von Payr u. Zweifel, Bd. I, s. 26-44, und 129-132, 1924.
- BROWN-SÉQUARD. Recherches expérimentales sur la physiologie et pathologie de capsules surrénales. *Arch. gén. méd.*, octobre 1856.
- BRU Paul. Sérums antisurrénaux. *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, n° 4, p. 256-262, 1923.
- BRUNI. Appunti sullo sviluppo del sistema nervoso simpatico negli Amnioti. *Atti della Reale Accademia delle scienze di Torino*, vol. LI, 1916.
- BRUNING A. Die Extirpation der Nebenniere zur Behandlung von Krämpfen. *Zentralblatt für Chirurgie Jahrg.*, 47, n° 43, s. 1314-1317, 1920. — Epilepsie und Nebenniere. *Therap. Halbmonatsschr.* Jahrg. 35, H. 10, 1921.
- BRUTSCHY Paul. Pseudohermaphroditismus masculinus externus. *Frankf. Zeitschr. f. Path.*, Bd. 24, H. 2, s. 203-240, 1920.
- CAMERON H. A new cardiac accelerator extracted from the suprarenal gland. *Endocrinology*, 6, 1926.
- CAMUS J. et PORAK R. Ablation rapide et destruction lente des capsules surrénales. *C. R. Soc. de biol.*, 1913, p. 262-264.
- CHAUFFARD A., LAROCHE G. et GRIGAUT A. Nouvelles recherches sur la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans les différents états path. *C. R. Soc. de biol.*, 1914, p. 529-532. — *Congrès franc. de méd.*, Bruxelles, 1920.
- COREY E.-L. Observations on life span of epinephrectomised cats. *Proc. exp. a. m.*, XXIV, 1927. — The effects of foreign fluids upon survival after bilat. epinephr. *Am. Journ. of Phys.*, LXXIX, n° 3, p. 363-640, 1927.
- CORNIOLEY. Contribution à l'étude des hypernéphromes. *Th. de Genève*, 1919.
- CRISTIANI A. et H. Recherches sur les capsules surrénales. *Journ. de phys. et path. gén.*, t. IV, p. 837, 1902. — De la greffe des capsules surrénales. *Ibid.*, p. 982.
- DANIÉLOPOLU et CARNIOL A. Epreuve de l'adrénaline en injection intraveineuse (action cardio-vasculaire chez l'homme normal). *Ann. de méd.*, n° 22, 1922.

- EHRMANN R. Ueber eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. *A. f. exp. Path. u. Pharm.*, LIII, 1905.
- EUSTACH BARTHOLOMAUS. *De venibus libellus*, Venetiae, 1543.
- EXNER H. V. Some observations on the functions of the suprarenal glands in white rats. *Dublin. journ. of med. sciences*, série IV, n° 2, 1920.
- FEINBLATT H. Carcinoma of cortex of suprarenal gland with virilism. *Arch. of intern. med.*, t. 38, n° IV, p. 469-473, 1926.
- FISCHER H. Die Bedeutung der Nebennieren für die Pathogenese und Therapie des Krampfes. *Deuts. med. Wochenschr.*, Jahrg 46, n° 52, s. 1437-1438, 1920.
- FONT L. Les néoplasies des capsules surrénales et la doctrine du dualisme surrénal. Thèse de Montpellier, 1912.
- FUJII MICHIO. Action of the cortical extract of adrenal body. *Folia japon. pharm.*, t. III, n° 2, p. 1-6, 1926.
- GLEYS E. *Traité de physiologie*, 6^e édit., 1925.
- GLEYS E. et QUINQUAUD. *C. R. Ac. sciences*, 30 juin 1913 et 10 janvier 1916. — *Journ. de p. phys. et de path. gén.*, juillet 1918.
- GLYNN. The adrenal cortex, its rests and tumors. *Quarterly journ. of med.*, V, 1912.
- GOORMAGHTIGH N. Organogenèse et histogenèse de la capsule surrénale et du plexus coeliaque. *Arch. de biol.*, Liège et Paris, 1921, XXXI. Communication préliminaire dans les *Ann. de la soc. de méd. de Gand* en janvier 1914.
- GRAWITZ P. Die Entstehung von Nebennieren Tumoren aus Nebennierengewebe. *Arch. f. klin. Chir.* Bd., XXX, s. 824. — *Virchow's Arch.*, Bd. XCIII, S. 39. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1907.
- GRATIOLET. Note sur les effets qui suivent l'ablation des capsules surrénales. *C. R. Soc. de biol.*, septembre 1866, XLII, p. 468.
- HERZHEIMER et REINKE. *Ergebnisse der allg. Path. und path. Anat.* Jahrg. 16, 1913.
- HIRSCH RAHEL. Morbus Addisonii. *Spezielle Path. und Therap. innerer Krankheiten*, herausgegeben von Kraus und Brugsch, Bd. I, s. 581, 1919.
- HOLMES GORDON. A case of virilism associated with a suprarenal tumour. Recovery after its removal. *Quarterly journ. of med.*, n° 70, p. 43-152, 1925.
- HOUSSAY et LEWIS. The relative importance to life of cortex and medulla of the adrenal glands. *Amer. journ. of phys.*, n° 3, p. 512-521, 1923.
- HUEBSCHMANN P. Pathologische Anatomie der Tuberkulose. *Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen*, Bd. V; von L. Brauer und H. Ulrici, 1928.
- JANOSIK J. Corrélations fonctionnelles entre les capsules surrénales et les glandes génitales. *Arch. de biol.*, t. XXVIII, n° 4, p. 627-635, 1913.
- JOSUÉ O. Le syndrome surréno-vasculaire. *Journ. méd. franç.*, t. VI, p. 510, 1913.
- KAHN. *Pflüger's Archiv f. d. gesamte phys.*, Bd. 212, H. I, s. 54-63, 1926.
- KAUFMANN Ed. *Lehrbuch der speziellen pathol. Anatomie*. Reiner, Berlin, 1922.
- KRABBE KNUD H. The relation between the adrenal cortex and sexual development. *New-York med. journ.*, 114, n° 1, p. 4-8, 1921. — Die Beziehungen zwischen Nebennierenrinden Geschwülsten und Pseudohermaphroditismus. *Hospitaltidende*, Jahrg. 67, n° 3, S. 561-569, 1924.
- KRYLOW D. D. Experimentelle Studien über Nebennierenrinde. *Ziegler's Beiträge*, Bd. 58, H. 2, S. 434-467; H. 3, S. 469-515, 1914.
- LANDAU M. Nebenniere und Fettstoffwechsel. *Deutsche med. Wochenschr.*, XXIX, S. 546-549, 1913. — *Die Nebennierenrinde*, Iena, G. Fischer, 1915.
- LANDAU et MC. NEE. Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. *Ziegler's Beiträge*, Bd. 58, H. 3, S. 667-699, 1914.
- M. LETULLE et VERLIAC. Rein polykystique congénital, kyste du foie, neurome ganglionnaire de la surrénale. *Bull. et Mém. de la soc. anat. de Paris*, 1911, mai et juin, nos 5-6.
- LEWIS J. T. Extirpation of adrenal in albino rats. *Amer. journ. of phys.*, LXIV, n° 3, p. 503-505, 1923. — Sensibility to intoxication in albino rats after double adrenalectomy. *Amer. journ. of phys.*, n° 3, p. 506-511, 1923.
- LOEPER et OPPENHEIM. Maladies des capsules surrénales, p. 665-774 du *Manuel des maladies des reins et des capsules surrénales* de Debove, Achard et Castaigne, 1906.
- LOHMANN A. Cholin, die Blutdruckherabsetzenden Substanz der Nebenniere. *Pflüger's Arch.*, CXVIII, s. 215, 1907. Ueber die antagonistische Wirkung der in der Nebenniere enthaltenen Substanz: Suprarenin und Cholin. *Pflüger's Arch.*, CXXII, 1908.
- M. LUCIEN et J. PARISOT. *Glandes surrénales et org. chromaffines*. Paris, Gittler, 1913.
- Soc. d'Edit. scient. et méd.
- LUBARSKY O. Die zerstörende Nierengewächse in *Handbuch der speziellen Path. Anat. u. Hist.* von Henke-Lubarsch, Bd. VI/I s. 630, 1925 (Springer).
- MULON. Les paraganglions ou glandes hypertensives. *Paris médical*, n° 33, juillet 1913, p. 157.

- MUNK FRITZ. Zur Physiologie des Interrenalsystems. *Charité Ann.* Jg. 37, s. 46-64, 1913.
- NEUSSER E. Die Erkrankungen der Nebenniere in *Nothnagel's Handbuch*, Bd. XVIII, H. III, 1817.
- OLIVER and SCHAFER. On the physiological action of extract of the suprarenal capsules. *Proc. of the phys. soc.*, 10 March 1894.
- OPPENHEIMER B. S. and FISCHBERG A.-M. The association of hypertension with suprarenal tumors. *Arch. of intern. med.*, V, 34, p. 631-644, 1924.
- PARISOT J. et RICHARD. *Les glandes endocrines, leur valeur fonctionnelle*, voir chap. la fonction surrénale, Paris, Doin, 1913.
- PICK L. Lässt sich der Nebennieren Ursprung der hypernephroiden Nierengeschwülste beweisen ? *uzw. Med. Klin.*, 1927, n° 1, s. 3.
- POLL, BEITZKE, EHLMANN. Die Biologie des Nebennierensystems. *Berl. kl. Woch.*, 1909.
- ROGOFF and STEWART. Studies on adrenal insufficiency in dogs. *Amer. journ. of Phys.*, p. 683-710, 1926. — The influence of pregnancy upon the survival period in adrenalectomized dogs. *Amer. journ. of phys.*, n° 2, p. 508, 1927.
- RIBADEAU-DUMAS. Inflammations et tumeurs des glandes surrénales. *Encycl. d'urol.* de A. Pousson et E. Desnos, p. 1073-1111, t. III, 1914.
- SCHARPEY SCHAFER. *Les glandes à sécrétion interne*, trad. de Laroche et Richard. Ed. 1921, Doin, p. 65-106.
- SCHAFER W. Ueber das Vorkommen von Amyloidose der inneren Organe bei der hypernephroiden Gewachse der Niere. *Virch. Arch.*, 1925.
- SERGENT E. Le rôle de l'insuffisance surrénale en pathologie. *Journ. méd. franç.*, n° 12, 15 décembre 1913.
- SOUlié A.-A. Recherches sur le développement des capsules surrénales chez les vertébrés sup. *Journ. de l'Anat. et Phys.*, 1903, XXXIX.
- STRAUSS. Angeborenes Fehlen beider Nebennieren und Morbus Addisonii. *Bioch. Zeitsch.*, 97, 1917.
- STOERK. *Verhandl. der deutsch. path. Gesells.*, 12, 1908. *Ziegler's Beitr.*, Bd 43, s. 393, 1908.
- SZENT GYORGI. Zellatmung zur Funktion der Nebennierenrinde und über die Substanz, CXII, *Bioch. Zeitsch.* H. 4/6, s. 433-437, 1927.
- SWINGLE W.-W. Studies on the functional significance of the suprarenal cortex. *Amer. journ. of Phys.*, LXXIX, p. 666, 1927.7
- VOIGT. Angeborenes Fehlen bei der Nebennieren ? *Centralbl. f. allg. Path. und path. Anat.*, octobre 1927, S. 387.
- WIESEL J. Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebenniere. *Anat. Hefte*, 63, s. 481, 1902.
- WILLIS and WILSON. *J. of med. Research.*, V, 24, 1911.
- ZWEMER R.-L. An experimental study of the adrenal cortex. *Amer. Journ. of Phys.*, LXXIX, n° 3, p. 641-658, 1927.